

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 954255 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **954255**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D215/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.09.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.09.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.03.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

15.09.1994 CH 2816/94

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Rasetti, Vittorio, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Rüeger, Heinrich, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Maibaum, Jürgen Klaus, Weil-Haltingen, SAKSA, (DE)

4 • Mah, Robert, Switzerland, SVEITSI, (CH)

5 • Grütter, Markus, Switzerland, SVEITSI, (CH)

6 • Cohen, Nissim Claude, Village-Neuf, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

2,9-diamino- ja 2-amino-8-karbaomyyli-4-hydroksi-alkaanihappoamidijohdannaiset

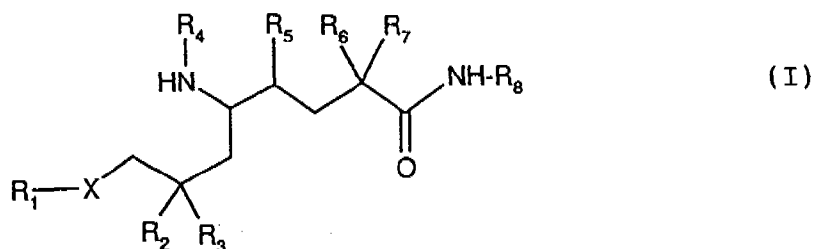
2,9-diamino- och 2-amino-8-karbamoyl-4-hydroxi-alkansyraamidderivat

2,9-diamino- ja 2-amino-8-karbamoyyli-4-hydroksialkaanihappoamidijohdannaiset

Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I

5

10



jossa

- R₁ tarkoittaa aryyliaminoa, N-aryyli-N-(alempialkoksi-alempialkyyli)-aminoa, N-aryyli-N-aryyialempialkyyliami-
15 noa tai rengastyyppiä atomin välityksellä sitoutuvaa heterosyklyyliä,
X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,
R₂ ja R₃ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
20 ovat sitoutuneet, sykloalkylideenitähdettä,
R₄ on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli tai alempialkoksikarbonyyli,
R₅ tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyylioksia tai alempialkoksikarbonyylioksia,
25 R₆ tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyyliä, sykloalkyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, aryylialempialkyyliä tai heteroaryyialempialkyyliä, jossa on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, ja
R₇ tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai
30 R₆ ja R₇ yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tarkoittavat sykloalkylideenitähdettä ja
R₈ tarkoittaa alifaattista, sykloalifaattis-alifaattista tai heteroaryylialifaattista tähdettä,
ja niiden suoloja, menetelmää keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia
35 valmisteita ja niiden käyttöä lääkeaktiivina.

R_2 :lla, R_3 :lla, R_4 -NH-:lla, R_5 :llä, R_6 :lla ja R_7 :llä substituoidut sekä muut kaavan I mukaisissa yhdisteissä mahdollisesti esiintyvät asymmetriset hiiliatomit voivat olla R-, S- tai R,S-konfiguraatiossa. Vastaavasti esiintyvät

5 yhdisteet voivat olla isomeeriseoksina tai puhtaina isomeereina, erityisesti diastereomeeriseoksina, enantiomeeripareina tai puhtaina enantiomeereina. Sama koskee tähteessä R_1 mahdollisesti esiintyviä asymmetrisiä C-ato-

10

Aryyli ja ariyli ariyliaminossa, ariyialempialkyyliissä, N-ariyli-N-(alempialkoksialempialkyyli)-aminossa, N-ariyli-N-ariyialempialkyyliaminossa sisältää yleensä 1-14, mieluummin 6-10 hiiliatomia ja se on esimerkiksi fe-

15 nyyli, indenyyli, esim. 2- tai 4-indenyyli, tai naftyyli, esim. 1- tai 2-naftyyli. Mieluummin ariyli, jossa on 6-10 hiiliatomia, on erityisesti fenyyli tai 1- tai 2-naftyyli. Mainitut tähteet voivat olla substituoimattomia tai substituoituja esimerkiksi alempialkyyllillä, hydroksilla,

20 alempialkoksilla, karbamoyyialempialkoksilla, alempialkyylikarbamoyyialempialkoksilla, dialempialkyylikarbamoyyialempialkoksilla, aminolla, alempialkyyli- tai dialempialkyyliaminolla, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, sulfamoyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, halogeenilla, nitrolla, fenyyllillä, 5- tai 6-

25 jäsenisellä heteroaryyllillä, joka sisältää heteroatomina yhden typpi-, rikki- tai happiatomin, kaksi N-atomia, yhden N-atomin ja yhden S-atomin tai yhden N-atomin ja yhden O-atomin, kuten pyridyyli, ja/tai syanolla kerran tai

30 useamman kerran, esim. yksinkertaisesti tai kaksinkertaisesti, jolloin substituentti voi olla missä tahansa asemassa, esim. fenyyliähteen o-, m- tai p-asemassa tai 1- tai 2-naftyyliähteen 3- tai 4-asemassa ja voi esiintyä myös useampia samanlaisia tai erilaisia substituen-

35 teja.

Aryyliamino on esimerkiksi substituoimaton tai fenyyli- tai naftyyliosassa edellä esitetyllä tavalla substituoitu anilino tai 1- tai 2-naftyyliamino.

- 5 Alifaattisia tähteitä ovat esimerkiksi alempialkyyli, alempialkoksialempialkyyli, aminoalempialkyyli, N-alempialkyyliaminoalempialkyyli, N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyli, N,N-alempialkeeniaminoalempialkyyli, karbamoyylialempialkyyli, N-alempialkyylikarbamoyylialempialkyyli, N,N-dialempialkyylikarbamoyylialempialkyyli, syanoalempialkyyli tai heteroaryylialempialkyyli, joka on 5-7 rengasatomia käsittävä heteroaryylirengas, joka sisältää rengastyyppiä ja mahdollisesti toisen rengasheteroatomia, joka on happi, rikki tai typpi.

15

Aryylialempialkyyli on esimerkiksi substituoimaton tai fenyyliähteessä edellä mainitulla tavalla substituoitu fenyylialempialkyyli.

- 20 Sykloalkyyli on esimerkiksi 3- - 8-, erityisesti 3- - 6-jäseninen sykloalkyyli, kuten syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli tai sykloheksyyli.

25

Sykloalkylideeni on esimerkiksi 3- - 8-, erityisesti 3- - 6-jäseninen sykloalkylideeni, kuten syklopropylideeni, syklobutylideeni, syklopentylideeni tai sykloheksylideeni.

30

Sykloalkyylialempialkyyli on esimerkiksi 3- - 8-, erityisesti 3- - 6-jäseninen sykloalkyylialempialkyyli, kuten syklopropyyli-, syklobutyli-, syklopentyli- tai sykloheksyylialempialkyyli.

35

5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa sisältävä heteroaryylialempialkyyli sekä sellainen, joka sisältää yhden

rengastyyppiä atomin ja voi sisältää yhden toisen rengas-
heteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, on esimerkik-
si pyridyylialkyyli tai imidatsolyylialkyyli.

- 5 N-aryyli-N-(alempialkoksialkyyli)-amino on esimer-
kiksi substituoimaton tai fenyyli- tai naftyyliosassa
edellä esitetyllä tavalla substituoitu N-fenyyli- tai N-
naftyyli-N-(alempialkoksialkyyli)-amino.

- 10 N-aryyli-N-aryylialkyyliamino on esimerkiksi subs-
tituoimaton tai fenyyli- tai naftyyliosassa edellä esite-
tyllä tavalla substituoitu N-fenyyli- tai N-naftyyli-N-
(fenyylialkyyli)-amino.

- 15 Rengastyyppiä atomin välityksellä sitoutuva heterosyklyyli,
käsittää 4-8 rengasatomia, erityisesti se sisältää 5-7
rengasatomia ja se voi olla kondensoitunut yhden tai kah-
den kondensoituneen fenyyli- tai sykloalkyyliähteen
kanssa. Mainittavia ovat erityisesti pyrrolidino, piperi-
dino, piperatsino, morfolino, tiomorfolino, indolin-1-
20 yyli, isoindolin-2-yyli, 2,3-dihydrobentsimidatsol-1-yy-
li, 1,2,3,4-tetrahydrokinol-1-yyli, 1,2,3,4-tetrahydro-
isokinol-2-yyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-bentsdiatsin-1-
yyli tai -3-yyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-bentsdiatsin-1-
25 yyli, 3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli, 3,4-dihyd-
ro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yyli, 3,4-dihydro-2H-1,3-bents-
tiatsin-1-yyli, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentsoksat-
sin-4-yyli, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-
yyli, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bents[6,7-b]atsepin-1-yyli
30 ja 5,6-dihydrofenantridin-5-yyli. Edullisia ovat bentso-
kondensoituneet, typpiä atomin välityksellä sitoutuvat 5-
7-jäseniset atsa-, diatsa-, atsoksa- ja atsatiasykloal-
kenyyliähteet, erityisesti indolin-1-yyli, 1,2,3,4-
tetrahydrokinolin-1-yyli, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-
35 yyli, 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-bentsdiatsin-1-yyli, 1,2,-
3,4-tetrahydro-1,4-bentsdiatsin-1-yyli, 3,4-dihydro-2H-
1,4-bentsoksatsin-4-yyli, 3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-

sin-4-yyli, 3,4-dihydro-2H-1,3-bentstiatsin-1-yyli ja
2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bents[6,7-b]atsepin-1-yyli.

Mainitut tähteet voivat olla substituomattomia tai ne
5 voivat olla N-substituoituja, S,S-substituoituja ja/tai
C-substituoituja, jolloin niissä voi esiintyä yhteensä
korkeintaan 3, erityisesti 1, 2 tai 3 substituenttia.

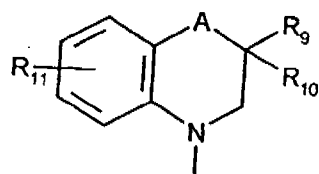
N-substituentteina kysymykseen tulevat esimerkiksi alem-
10 pialkyyli, alempialkanoyyli, alempialkoksikarbonyyli tai
alempialkaanisulfonyyli. S-substituentteja ovat esimer-
kiksi 1 tai mieluummin 2-oksoryhmää. C-substituentteja
ovat esimerkiksi alempialkyyli, hydroksialempialkyyli,
alempialkoksialempialkyyli, alempialkenyylioksialempial-
15 kyyli, naftoksialempialkyyli, fenyylioksialempialkyyli,
fenyylialempialkoksialempialkyyli, alempialkanoyylioksi-
alempialkyyli, bentsoyylioksialempialkyyli, alempialkok-
sikarbonyylioksialempialkyyli, fenyylioksikarbonyyliok-
sialempialkyyli, fenyylialempialkoksikarbonyylioksialem-
20 pialkyyli, aminoalempialkyyli, N-alempialkyyliaminoalem-
pialkyyli, N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyli, karba-
moyylialempialkyyli, alempialkanoyyliaminoalempialkyyli,
bentsoyyliaminoalempialkyyli, alempialkoksikarbonyyliami-
noalempialkyyli, alempialkoksikarbonyylialempialkyyli,
25 alempialkoksialempialkoksialempialkyyli, alempialkyyli-
tioalempialkoksialempialkyyli, N-alempialkoksi-iminoalem-
pialkyyli, sykloalkoksialempialkyyli, sykloalkyylialempi-
alkoksialempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkenyyli-
oksi, alempialkoksialempialkenyyli, alempialkynyyli,
30 alempialkynyylioksi, alempialkanoyyli, okso, hydroksi,
alempialkoksi, karbamoyylialempialkoksi, N-alempialkyyli-
karbamoyylialempialkoksi, N-alempialkyylikarbamoyylioksi,
N,N-dialempialkyylikarbamoyylioksi, alempialkoksialem-
pialkoksi, alempialkyyli-tioalempialkoksi, alempialkanoyyli-
35 oksi, bentsoyylioksi, N-alempialkyylikarbamoyyli, amino,
N-alempialkyyliamino, N,N-dialempialkyyliamino, alempial-
kanoyyliamino, bentsoyyliamino, sykloalkyylikarbonyyli-

amino, sykloalkyylialempialkanoyyliamino, alempialkoksi-
 karbonyylialempialkyyliamino, alempialkenyylioksidikarbo-
 nyyliamino, alempialkoksiaalempialkoksidikarbonyyliamino,
 alempialkoksiaalempialkanoyyliamino, N-alempialkyylikarba-
 moyyliamino, N,N-dialempialkyylikarbamoyyliamino, N-alem-
 pialkanoyyli-N-alempialkyyliamino, alempialkoksidikarbonyy-
 liamino, N-alempialkoksidikarbonyyli-N-alempialkyyliamino,
 N,N-alempialkeeniamino, N,N-(1-oksoalempialkeeni)amino,
 N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)amino, karboksi, alempi-
 alkoksidikarbonyyli, fenyylialempialkoksidikarbonyyli, fenyy-
 lioksidikarbonyyli, pyrrolidinyylikarbonyyli, piperidinyy-
 likarbonyyli, piperatsinyylikarbonyyli, morfolinyylikar-
 bonyyli, tiomorfolinyylikarbonyyli, S,S-dioksotiomorfo-
 lin-4-yylikarbonyyli, syano, karbamoyyli, N,N-dialempial-
 kyylikarbamoyyli, N-alempialkenyylikarbamoyyli, N-syklo-
 alkyylisubstituoitu karbamoyyli, N-sykloalkyylialempialkyylikarbamoyy-
 li, N-hydroksialempialkyylikarbamoyyli, N-alempialkoksi-
 alempialkyylikarbamoyyli, N-karboksialempialkyylikarbamo-
 yyli, karbamoyylialempialkyylikarbamoyyli, alempialkoksi-
 karbonyylialempialkyylikarbamoyyli, fenyyli, dioksolan-2-
 yyli, oksatsol-2-yyli, oksatsolin-2-yyli, oksatsolidin-2-
 yyli, nitro, sulfamoyyli, alempialkaanisulfonyyli, fosfo-
 no, alempialkaanifosfono, dialempialkyylifosfono ja halo-
 geeni.

25

Erityisen edullisia tähteitä R_1 ovat kaavan Ia mukaiset
 bisykliset tähteet

30



(Ia)

35

jossa kaavassa A tarkoittaa suoraa sidosta, metyleeniä,
 eteeniä, iminoä, oksia tai tioä, R_9 tarkoittaa alempial-
 koksiaalempialkyyliä, alempialkenyylioksiaalempialkyyliä,

alempialkoksialempialkoksialempialkyyliä, alempialkoksikarbonyyliaminoalempialkyyliä, N-alempialkoksi-iminoalempialkyyliä, fenyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, syanoa, karbamoyyliä, N-alempialkyylikarbamoyyliä, N-(alempialkoksialempialkyyli)karbamoyyliä, alempialkoksia, alempialkoksialempialkoksia, alempialkanoyylioksia, bentsoyylioksia, alempialkanoyyliaminoa, alempialkoksikarbonyyliaminoa, 3- - 6-jäsenistä sykloalkyylikarbonyyliaminoa, N-(alempialkoksialempialkanoyyli)aminoa, N-(alempialkyylikarbamoyyli)aminoa, N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminoa tai N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)aminoa, R_{10} tarkoittaa vetyä tai alempialkyyli ja R_{11} on vety tai halogeeni.

Edellä esitetetyssä ja jäljempänä seuraavassa tarkoitetaan alempitähteillä ja -yhdisteillä esimerkiksi sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia (C-atomia).

Aminoalempialkyyli on esimerkiksi amino- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten aminometyyli, 2-aminoetyyli, 3-aminopropyli tai 4-aminobutyli.

Bentsoyyliaminoalempialkyyli on esimerkiksi bentsoyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten bentsoyyliaminometyyli, 2-bentsoyyliaminoetyyli, 3-bentsoyyliaminopropyli tai 4-bentsoyyliaminobutyli.

Bentsoyylioksialempialkyyli on esimerkiksi bentsoyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten bentsoyylioksimetyyli, 2-bentsoyylioksietyyli, 3-bentsoyylioksipropyli tai 4-bentsoyylioksibutyli, erityisesti bentsoyylioksimetyyli.

Karbamoyyialempialkoksi on esimerkiksi karbamoyyli- C_1 - C_4 -alkoksi, kuten karbamoyylimetoksi, 2-karbamoyylietoksi, 3-karbamoyyilipropylioksi tai 4-karbamoyylibutylioksi.

Karbamoyylialempialkyyli on esimerkiksi karbamoyyli- C_1-C_4 -alkyyli, kuten 2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyli, karbamoyylimetyyli, 2-karbamoyylietyyli, 3-karbamoyylipropyyli tai 4-karbamoylibutyli.

5

N-(karbamoyylialempialkyyli)karbamoyyli on esimerkiksi N-(karbamoyyli- C_1-C_4 -alkyyli)karbamoyyli, kuten N-(karbamoyylimetyyli)karbamoyyli, N-(2-karbamoyylietyyli)karbamoyyli, N-(3-karbamoyylipropyyli)karbamoyyli tai N-(4-karbamoylibutyli)karbamoyyli.

10

Sykloalkoksialempialkyyli on esimerkiksi N- C_3-C_7 -sykloalkoksi- C_1-C_4 -alkyyli, kuten syklopropyyli- C_1-C_4 -alkyyli, syklopentyyli- C_1-C_4 -alkyyli tai sykloheksyyli- C_1-C_4 -alkyyli, erityisesti syklopropyyylimetyyli.

15

Sykloalkyylikarbonyyliamino on esimerkiksi C_3-C_7 -sykloalkyylikarbonyyliamino, kuten syklopropyylikarbonyyliamino, syklopentylikarbonyyliamino tai sykloheksyylikarbonyyliamino, erityisesti N-syklopropyylikarbonyyliamino.

20

Sykloalkyylialempialkanoyyliamino on esimerkiksi N-(C_3-C_7 -sykloalkyyli- C_1-C_4 -alkanoyyli)amino, kuten syklopropyyli- C_1-C_4 -alkanoyyliamino, syklopentyyli- C_1-C_4 -alkanoyyliamino tai sykloheksyyli- C_1-C_4 -alkanoyyliamino, erityisesti syklopropyyliasetyyliamino.

25

Sykloalkyylialempialkoksialempialkyyli on esimerkiksi C_3-C_7 -sykloalkyyli- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyli, kuten syklopropyyli- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyli, syklopentyyli- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyli tai sykloheksyyli- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyli, erityisesti syklopropyylimetoksimetyyli.

30

Sykloalkyylialempialkyyli on esimerkiksi C_3-C_7 -sykloalkyyli- C_1-C_4 -alkyyli, kuten syklopropyyli- C_1-C_4 -alkyyli, syklopentyyli- C_1-C_4 -alkyyli tai sykloheksyyli- C_1-C_4 -alkyyli, erityisesti syklopropyylimetyyli.

35

Hydroksialempialkyyli on esimerkiksi hydroksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyli tai 4-hydroksibutyyli, erityisesti 2-hydroksietyyli.

5

Imidatsolyylialempialkyyli on esimerkiksi 4-imidatsolyylimetyyli.

Naftyylioksialempialkyyli on esimerkiksi naftyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti naft-1-yyli- tai naft-2-yyli- C_1 - C_4 -alkoksi, jolloi C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, kuten 1-naft-1-yyli- tai naft-2-yylioksimetyyli.

Naftyylialempialkanoyyli on esimerkiksi naftyyli- C_1 - C_4 -alkanoyyli, kuten naft-1-yyli- tai naft-2-yyliasetyyli.

Naftyylialempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi naftyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, erityisesti naft-1-yyli- tai naft-2-yyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, kuten naft-1-yyli- tai naft-2-yylioksikarbonyyli.

Naftyylialempialkyyli on esimerkiksi naftyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten naft-1-yyli- tai naft-2-yylimetyyli tai 1- tai 2-naftyylietyyli.

Alempialkanoyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkanoyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkanoyyli, kuten formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli tai pivaloyyli. Alempialkanoyyli R_4 on erityisesti formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli tai pivaloyyli.

Alempialkanoyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkanoyyliamino, erityisesti C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, kuten asetyyliami-

no, propionyyliamino, butyryyliamino tai pivaloyyliamino.

Alempialkanoyyliaminoalempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkanoyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkanoyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten formyyliaminometyyli, asetyyliaminometyyli, propionyyliaminometyyli, butyryyliaminometyyli, pivaloyyliaminometyyli, 2-formyyliaminoetyyli, 2-asetyyliaminoetyyli, 2-propionyyliaminometyyli, 2-butyryyliaminoetyyli tai 2-pivaloyyliaminoetyyli.

10

Alempialkanoyylioksi on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkanoyylioksi, erityisesti C_1 - C_4 -alkanoyylioksi, kuten asetyylioksi, propionyylioksi, butyryylioksi tai pivaloyylioksi.

15 Alempialkanoyylioksisalempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkanoyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkanoyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten asetyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on propionyylioksimetyyli.

20

N-alempialkanoyyli-N-alempialkyyliamino on esimerkiksi N- $(C_1$ - C_7 -alkanoyyli)-N- $(C_1$ - C_4 -alkyyli)amino, erityisesti N- $(C_1$ - C_4 -alkanoyyli)-N- $(C_1$ - C_4 -alkyyli)amino, kuten N-formyyli-N-metyyliamino, N-asetyyli-N-metyyliamino, N-propionyyli-N-metyyliamino tai N-butyryyli-N-metyyliamino.

25

Alempialkaanisulfonyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkaanisulfonyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkaanisulfonyyli, kuten metaanisulfonyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli, propaani-2-sulfonyyli, butaanisulfonyyli, 2-metyylipropaanisulfonyyli, butaani-2-sulfonyyli tai 2,2-dimetyylietaanisulfonyyli. Alempialkaanisulfonyyli R_4 on erityisesti metaani-, etaani-, propaani-, 2-metaanipropaani-, butaani-2-, 2,2-dimetyylietaani-, n-butaani-, n-pentaani-, isopentaani-, neopentaani-, tert.-pentaani-, n-hek-
saani-, isoheksaani- tai n-heptaanisulfonyyli.

30

35

Alempialkenyyli on esimerkiksi C_2-C_7 -alkenyyli, erityisesti C_3-C_5 -alkenyyli, kuten allyyli. N-alempialkenyylikarbamoyyli on esimerkiksi N- C_2-C_7 -alkenyylikarbamoyyli, erityisesti N- C_3-C_5 -alkenyylikarbamoyyli, kuten allylikarbamoyyli.

Alempialkenyylioksi on esimerkiksi C_2-C_7 -alkenyylioksi, erityisesti C_3-C_5 -alkenyylioksi, kuten allylioksi tai metallylioksi.

N-alempialkenyylikarbamoyyli on esimerkiksi N- C_2-C_7 -alkenyylikarbamoyyli, erityisesti N- C_3-C_5 -alkenyylikarbamoyyli, kuten N-allylikarbamoyyli tai N-metallylikarbamoyyli.

Alempialkenyylioksidikarbonyyliamino on esimerkiksi C_2-C_7 -alkenyylioksidikarbonyyliamino, erityisesti C_3-C_5 -alkenyylioksidikarbonyyliamino, kuten allylioksidikarbonyyliamino tai metallylioksidikarbonyyliamino.

Alempialkenyylioksialempialkyyli on esimerkiksi C_2-C_7 -alkenyylioksi- C_1-C_4 -alkyyli, erityisesti C_3-C_5 -alkenyylioksi- C_1-C_4 -alkyyli, kuten allylioksi- C_1-C_4 -alkyyli, erityisesti allylioksimetyyli.

Alempialkynyyli on esimerkiksi C_3-C_7 -alkynyyli, erityisesti C_3-C_5 -alkynyyli, kuten propargyyli.

Alempialkynyylioksi on esimerkiksi C_3-C_7 -alkynyylioksi, erityisesti C_3-C_5 -alkynyylioksi, kuten propargyylioksi.

Alempialkoksi on esimerkiksi C_1-C_7 -alkoksi, erityisesti C_1-C_4 -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butyylioksi, isobutyylioksi, sek.-butyylioksi tai tert.-butyylioksi, se voi myös olla C_5-C_7 -alkoksi-, kuten pentyylioksi-, heksyylioksi- tai heptyylioksi-ryhmä.

Alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propyylioksikarbonyyli, isopropyylioksikarbonyyli, butyylioksikarbonyyli, isobutylioksikarbonyyli, sek.-butyylioksikarbonyyli tai
 5 tert.-butyylioksikarbonyyli.

Alempialkoksikarbonyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyliamino, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, kuten metoksikarbonyyliamino, etoksikarbonyyliami-
 10 no, propyylioksikarbonyyliamino, isopropyylioksikarbonyyliamino tai butyylioksikarbonyyliamino.

Alempialkoksikarbonyyliaminoalempialkyyli on esimerkiksi
 15 C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, propyylioksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropyylioksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, butyylioksi-
 20 karbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, isobutylioksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, sek.-butyylioksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, kuten etoksi-
 25 karbonyyliaminometyyli.

Alempialkoksikarbonyyलिएmpialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, propyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, isobutylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, sek.-butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, esim. se on metoksikarbonyylimetyyli tai etoksikarbonyylimetyyli.
 30
 35

Alempialkoksikarbonyylialempialkyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, kuten metoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, etoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, propyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, isopropyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, isobutyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, sek.-butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino tai tert.-butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyliamino, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä.

N-(alempialkoksikarbonyylialempialkyyli)karbamoyyli on esimerkiksi N-(C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, erityisesti N-(C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, kuten N-(metoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, N-(etoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, N-(propyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, N-(isopropyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, N-(butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli tai N-(tert.-butyylioksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)karbamoyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on N-(metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyli)karbamoyyli.

Alempialkoksikarbonyylioksialempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, propyylioksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropyylioksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, butyylioksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli tai tert.-butyylioksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on propyylioksikarbonyylioksimetyyli.

N-alempialkoksikarbonyyli-N-alempialkyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, kuten metoksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, etoksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, propyylioksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, isopropyylioksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, butyylioksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino tai tert.-butyylioksikarbonyyli-N- C_1 - C_4 -alkyyliamino, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on N-(metoksi- tai etoksikarbonyyli)-N-amino.

Alempialkoksi-iminoalempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_4 -alkoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyli, propoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyli tai butoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä tai etyyliä, erityisesti se on metoksi-iminometyyli, etoksi-iminometyyli tai propoksi-iminometyyli.

20

Alempialkoksialempialkanoyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, etoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, isopropyylioksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino tai butyylioksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliamino, jolloin C_1 - C_4 -alkanoyyli tarkoittaa esimerkiksi asetyyliä, propionyyliä tai butyryyliä.

Alempialkoksialempialkenyyli on esimerkiksi C_1 - C_4 -alkoksi- C_3 - C_5 -alkenyyli, kuten metoksi- C_3 - C_5 -alkenyyli, etoksi- C_3 - C_5 -alkenyyli, propyylioksi- C_3 - C_5 -alkenyyli, isopropyylioksi- C_3 - C_5 -alkenyyli tai butyylioksi- C_3 - C_5 -alkenyyli, jolloin C_3 - C_5 tarkoittaa esimerkiksi allyyliä tai metallyyliä, erityisesti se on 3-etoksiallyyli.

35

Alempialkoksialempialkoksi on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi,

kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkoksi, etoksi- C_1 - C_4 -alkoksi, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi, isopropyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi, isobutyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi, jolloin C_1 - C_4 -alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksia, erityisesti se on metoksi- tai etoksimetoksi, 2-(metoksi)- tai 2-(etoksi)etoksi.

- 10 Alempialkoksialemppialkoksikarbonyyliamino on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, etoksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, iso-
- 15 propyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, isobutyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino, jolloin C_1 - C_4 -alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia,
- 20 etoksia, propyylioksia tai butyylioksia, erityisesti se on N-(2-etoksietoksikarbonyyli)amino.

- Alempialkoksialemppialkoksialemppialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli tai butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksia ja - C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on 2-metoksietoksimetyyli.

- 35 Alempialkoksialemppialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, pro-

pyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isobutylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on etoksimetyyli.

Alempialkoksialempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, etoksi- C_1 - C_4 -alkyyli, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isopropylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, isobutylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä.

N-alempialkoksialempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N- C_1 - C_7 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, erityisesti C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, etoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, isopropylioksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, isobutylioksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli- tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on N-(2-propyylioksietyyli)karbamoyyli.

Alempialkyyli on haarautunut tai haarautumaton ja tarkoittaa esimerkiksi C_1 - C_7 -alkyyliä, erityisesti C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, isobutyliä, sek.-butyyliä, tert.-butyyliä, n-pentyliä, isopentyliä, neopentyliä, tert.-pentyliä, n-heksyyliä, isoheksyyliä tai n-heptyyliä. Alempialkyyli R_2 tai R_3 on mieluummin metyyli, etyyli tai propyyli.

N-alempialkyyliamino on esimerkiksi N-C₁-C₇-alkyyliamino, erityisesti C₁-C₄-alkyyliamino, kuten metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, butyyliamino, isobutyyliamino, sek.-butyyliamino tai tert.-butyyliamino.

5

N,N-dialempialkyyliamino on esimerkiksi N,N-di-C₁-C₄-alkyyliamino, kuten N,N-dimetyyliamino, N,N-dietyyliamino, N,N-dipropyyliamino, N-metyyli-N-etyyliamino tai N-metyyli-N-propyyliamino.

10

N-alempialkyyliaminooalempialkyyli on esimerkiksi N-C₁-C₄-alkyyliamino-C₁-C₄-alkyyli, kuten N-metyyliamino-C₁-C₄-alkyyli, N-etyyliamino-C₁-C₄-alkyyli, N-propyyliamino-C₁-C₄-alkyyli tai N-butyliamino-C₁-C₄-alkyyli, jolloin C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä tai etyyliä, erityisesti se on N-metyyliaminometyyli, N-etyyliaminometyyli tai N-propyyliaminometyyli.

15

N-alempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli, kuten N-metyylikarbamoyyli, N-etyylikarbamoyyli, N-propyylikarbamoyyli tai N-butylikarbamoyyli.

20

N-alempialkyylikarbamoyyliamino on esimerkiksi N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliamino, kuten N-metyylikarbamoyyliamino, N-etyylikarbamoyyliamino, N-propyylikarbamoyyliamino tai N-butylikarbamoyyliamino.

25

N-alempialkyylikarbamoyyलिएmpialkoksi on esimerkiksi N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, kuten N-metyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, N-etyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, N-propyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi tai N-butylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, jolloin C₁-C₄-alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia tai etoksia, erityisesti se on N-metyylikarbamoyylimetoksi, N-etyylikarbamoyylimetoksi, 2-(N-metyylikarbamoyyli)etoksi tai N-propyylikarbamoyylimetoksi.

30

35

N-alempialkyylikarbamoyylioksi on esimerkiksi N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylioksi, kuten N-metyylikarbamoyylioksi, N-etyylikarbamoyylioksi, N-propyylikarbamoyylioksi tai N-butylikarbamoyylioksi.

5

N-fenyyli-N-(alempialkoksiaalempialkyyli)-amino on esimerkiksi N-fenyyli-N-(C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino, kuten N-fenyyli-N-(metoksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino, N-fenyyli-N-(etoksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino, N-fenyyli-N-(propyylioksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino, N-fenyyli-N-(isopropyylioksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino tai N-fenyyli-N-(butyylioksi-C₁-C₄-alkyyli)-amino, jolloin C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on N-fenyyli-N-(etoksimetyyli)-amino.

15

N-fenyyli-N-alempialkyyliamino on esimerkiksi N-fenyyli-N-C₁-C₄-alkyyliamino, kuten N-fenyyli-N-metyyliamino, N-fenyyli-N-etyyliamino, N-fenyyli-N-propyyliamino, N-fenyyli-N-isopropyyliamino tai N-fenyyli-N-butyliamino, erityisesti se on N-fenyyli-N-metyyliamino.

20

N-fenyyli-N-(fenyyliaalempialkyyli)-amino on esimerkiksi N-fenyyli-N-(fenyyli-C₁-C₄-alkyyli)-amino, kuten N-fenyyli-N-bentsyyliamino, N-fenyyli-N-(2-fenyylietyyli)-amino, N-fenyyli-N-(3-fenyylipropyyli)-amino tai N-fenyyli-N-(4-fenyylibutyli)-amino, erityisesti se on N-fenyyli-N-(2-fenyylietyyli)-amino.

25

Alempialkaanifosfono on esimerkiksi C₁-C₇-alkaanifosfono, erityisesti C₁-C₄-alkaanifosfono, kuten metaanifosfono, etaanifosfono, propaanifosfono, propaani-2-fosfono, butaanifosfono, 2-metyylipropaanifosfono, butaani-2-fosfono tai 2,2-dimetyylietaanifosfono.

30

Alempialkyyliitioalempialkoksi on esimerkiksi C₁-C₇-alkyyliitio-C₁-C₄-alkoksi, erityisesti C₁-C₄-alkyyliitio-C₁-C₄-alkoksi, kuten metyyliitio-C₁-C₄-alkoksi, etyyliitio-C₁-C₄-

35

alkoksi, propylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi, isopropylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi, butylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi, isobutylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi, sek.-butylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi tai tert.-butylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi, jolloin C_1-C_4 -alkoksi tarkoittaa
 5 esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksia, erityisesti se on metyyylitio- tai etyyylitiometoksi, 2-(metyyylitio)- tai 2-(etyylitio)etoksi.

Alempialkyyylitioalempialkoksialempialkyyyli on esimerkiksi
 10 C_1-C_4 -alkyyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, erityisesti C_1-C_4 -alkyyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, kuten metyyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, etyyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, propylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, isopropylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli tai butylyylitio- C_1-C_4 -alkoksi- C_1-C_4 -alkyyyli, jolloin C_1-C_4 -alkoksi tarkoittaa
 15 esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksia ja $-C_1-C_4$ -alkyyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on 2-metyyylitioetoksimetyyyli.

20

N,N-dialempialkyyliamino on esimerkiksi N,N-di- C_1-C_4 -alkyyliamino, kuten N,N-dimetyyliamino, N,N-dietyyliamino, N,N-dipropyyliamino, N-metyyli-N-etyyliamino tai N-metyyli-N-propyyliamino.

25

N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyyli on esimerkiksi N,N-di- C_1-C_4 -alkyyliamino- C_1-C_4 -alkyyyli, kuten N,N-dimetyyliamino- C_1-C_4 -alkyyyli, N,N-dietyyliamino- C_1-C_4 -alkyyyli, N,N-dipropyyliamino- C_1-C_4 -alkyyyli, N-metyyli-N-etyyliamino tai
 30 N-metyyli-N-propyyliamino.

35

N,N-dialempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N,N-di- C_1-C_4 -alkyylikarbamoyyli, kuten N,N-dimetyylikarbamoyyli, N,N-dietyylikarbamoyyli, N,N-dipropyylikarbamoyyli, N-metyyli-N-etyylikarbamoyyli tai N-metyyli-N-propyylikarbamoyyli.

N,N-dialempialkyylikarbamoyyliamino on esimerkiksi N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliamino, kuten N,N-dimetyylikarbamoyyliamino, N,N-dietyylikarbamoyyliamino, N,N-dipropylikarbamoyyliamino, N-metyyli-N-etyylikarbamoyyliamino
5 tai N-metyyli-N-propyylikarbamoyyliamino.

N,N-dialempialkyylikarbamoyylioksi on esimerkiksi N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylioksi, kuten N,N-dimetyylikarbamoyylioksi, N,N-dietyylikarbamoyylioksi, N,N-dipropylikarbamoyylioksi, N-metyyli-N-etyylikarbamoyylioksi tai N-metyyli-N-propyylikarbamoyylioksi.
10

N,N-dialempialkyylikarbamoyyialempialkoksi on esimerkiksi N,N-dimetyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, N,N-dietyyli-karbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, N,N-dipropylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, N-metyyli-N-etyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi tai
15 N-metyyli-N-propyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkoksi, jolloin C₁-C₄-alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksi, erityisesti se on N,N-dimetyylikarbamoyylimetoksi.
20

N,N-alempialkeeniamino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-alempialkeeniamino, kuten pyrrolidino, piperidino tai heksahydroatsepino.
25

N,N-alempialkeeniaminoalempialkyyli sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi pyrrolidino-C₁-C₄-alkyyli tai piperidino-C₁-C₄-alkyyli, jolloin C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on piperidinometyyylimetyyli.
30

N,N-(1-oksoalempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(1-oksoalempialkeeni)amino, kuten 2-okso-pyrrolidin-1-yyli.
35

N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)amino, kuten 2-okso-oksatsolidin-3-yyli.

5

N,N-(atsa-alempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(atsa-alempialkeeni)amino, kuten piperatsino, N'-(C₁-C₄-alkyyli)piperatsino, kuten N'-metyyli-
 10 piperatsino tai N'-(C₁-C₄-alkanoyyli)piperatsino, kuten N'-asetyyli-
 piperatsino.

15

N,N-(atsa-alempialkeeniamino)alempialkyyli sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(atsa-alempialkeeniamino)alempialkyyli, kuten piperatsino-C₁-C₄-alkyyli, N'-(C₁-C₄-alkyyli)piperatsino-C₁-C₄-alkyyli, kuten N'-metyyli-
 20 piperatsino-C₁-C₄-alkyyli tai N'-(C₁-C₄-alkanoyyli)piperatsino-C₁-C₄-alkyyli, kuten N'-asetyyli-
 piperatsino-C₁-C₄-alkyyli, jolloin C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on N'-metyyli-
 25 piperatsinometyyli.

25

N,N-(oksa-alempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(oksa-alempialkeeni)amino, kuten morfoli-
 30 no.

30

N,N-(oksa-alempialkeeniamino)alempialkyyli sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(oksa-alempialkeeniamino)alempialkyyli, kuten morfolino-C₁-C₄-alkyyli, jolloin
 35 C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se on morfolinometyyli.

35

N,N-(tia-alempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(tia-alempialkeeni)amino, kuten tiomorfolino tai S,S-dioksitiomorfolino.

5

N,N-(tia-alempialkeeniamino)alempialkyyli sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 5- tai 6-jäseninen N,N-(tia-alempialkeeniamino)-alempialkyyli, kuten tiomorfolino-C₁-C₄-alkyyli tai tai
 10 S,S-dioksitiomorfolino-C₁-C₄-alkyyli, jolloin C₁-C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyli tai butyyliä, erityisesti se on tiomorfolinometyyli.

15 N,N-(2-oksoalempialkeeni)amino sisältää esimerkiksi 3-8, erityisesti 5-7 rengasjäsentä ja se on esimerkiksi 2-okso-pyrrolidino.

20 N-karboksiaalempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-karbooksi-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli, kuten N-karboksimetyyli-karbamoyyli, N-(2-karboksietyyli)karbamoyyli tai N-(3-karboksipropyyli)karbamoyyli.

25 N-sykloalkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-C₃-C₇-sykloalkyylikarbamoyyli, kuten syklopropyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyylikarbamoyyli, erityisesti se on N-syklopropyylikarbamoyyli.

30 N-sykloalkyylialempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-(C₃-C₇-sykloalkyyli-C₁-C₄-alkyyli)karbamoyyli, kuten N-(syklopropyyli-C₁-C₄-alkyyli)karbamoyyli, N-(syklopentyyli-C₁-C₄-alkyyli)karbamoyyli tai N-(sykloheksyyli-C₁-C₄-alkyyli)karbamoyyli, erityisesti se on N-(syklopropyyli-metyyli)karbamoyyli.

35 N-hydroksiaalempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-hydroksi-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli, kuten N-hydroksimetyyli-karbamoyyli, N-(2-hydroksietyyli)karbamoyyli, N-(3-hyd-

roksipropyyli)karbamoyyli tai N-(4-hydroksibutyyli)karbamoyyli, erityisesti se on N-(2-hydroksietyyli)karbamoyyli.

- 5 Fenyylialempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi fenyyli- C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli, erityisesti fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, kuten bentsyylioksikarbonyyli.

10

Fenyylialempialkoksikarbonyyli R_4 on erityisesti bentsyylioksikarbonyyli, 1- tai 2-naftyyliometoksikarbonyyli tai 9-fluorenyliometoksikarbonyyli.

- 15 Fenyylialempialkoksikarbonyylioksialemppialkyyli on esimerkiksi fenyyli- C_1 - C_7 -alkoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa kulloinkin esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, kuten bentsyylioksikarbonyylioksimetyyli.

20

Fenyylialempialkanoyyli on esimerkiksi fenyyli- C_1 - C_4 -alkanoyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkanoyyli tarkoittaa esimerkiksi asetyyliä, erityisesti se on fenyyliasetyyli.

25

Fenyylialempialkyyli on esimerkiksi fenyyli- C_1 - C_7 -alkyyli, erityisesti fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, erityisesti se on bentsyyli tai 2-fenetyyli.

30

Fenyylioksialemppialkyyli on esimerkiksi fenyylioksi- C_1 - C_7 -alkyyli, erityisesti fenyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, erityisesti se on bentsyylioksi tai 2-fenetoksi.

35

Pyridyylialempialkyyli on esimerkiksi pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, erityisesti pyrid-2-yyli- C_1 - C_4 -alkyyli, jolloin C_1 -

C₄-alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, erityisesti se on pyrid-2-yylimetyyli tai 2-(pyrid-2-yyli)etyyli.

Yhdisteiden, joissa on suoloja muodostavia ryhmiä, suolat
 5 ovat erityisesti happoadditiosuoloja, suoloja emästen
 kanssa tai useamman suolaa muodostavan ryhmän esiintyessä
 mahdollisesti myös seossuoloja tai sisäisiä suoloja.

Suolat ovat ensi sijassa kaavan I mukaisten yhdisteiden
 10 farmaseuttisesti käyttökelpoisia tai myrkyttömiä suoloja.

Tällaiset suolat valmistetaan esimerkiksi kaavan I mukai-
 sista yhdisteistä, joissa on hapan ryhmä, esim. karboksi-
 tai sulforyhmä, ja niitä ovat esimerkiksi niiden suolat
 15 sopivien emästen kanssa, kuten alkuaineiden jaksollisen
 järjestelmän ryhmien Ia, Ib, IIa ja IIb metalleista joh-
 detut myrkyttömät metallisuolat, esim. alkalimetalli-,
 erityisesti litium-, natrium- tai kaliumsuolat, maa-alka-
 limetallisuolat, esimerkiksi magnesium- tai kalsiumsuo-
 20 lat, myös sinkkisuolat tai ammoniumsuolat, myös sellaiset
 suolat, jotka muodostetaan orgaanisten amiinien, kuten
 mahdollisesti hydroksilla substituoitujen mono-, di- tai
 trialkyyliamiinien, erityisesti mono-, di- tai trialempi-
 alkyliamiinien tai kvaternaaristen ammoniumemästen
 25 kanssa, esim. metyyli-, etyyli-, dietyyli- tai trietyy-
 liamiini, mono-, bis- tai tris-(2-hydroksialempialkyyli)-
 amiinit, kuten etanoli-, dietanoli- tai trietanoliamiini,
 tris-(hydroksimetyyli)-metyyliamiini tai 2-hydroksi-
 tert.-butyyliamiini, N,N-dialempialkyyli-N-(hydroksialem-
 30 pialkyyli)-amiinit, kuten N,N-dimetyyli-N-(2-hydroksi-
 etyyli)-amiini tai N-metyyli-D-glukamiini, tai kvaternaari-
 set ammoniumhydroksidit, kuten tetrabutyyliammonium-
 hydroksidi. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on emäk-
 sinen ryhmä, esim. aminoryhmä, voivat muodostaa happoad-
 35 ditiosuoloja, esim. sopivien epäorgaanisten happojen,
 esim. halogeenivetyhapon, kuten suolahapon, bromivety-
 hapon, rikkihapon, korvaamalla yksi tai molemmat proto-

nit, fosforihapon, korvaamalla yksi tai useampi protoni, esim. orto-fosforihapon tai meta-fosforihapon, tai pyro-fosforihapon, korvaamalla yksi tai useampi protoni, tai orgaanisten karboksyyli-, sulfoni-, sulfo- tai fosfoni-happojen tai N-substituoitujen sulfamiinihappojen, esim. etikkahapon, propionihapon, glykolihapon, meripihkahapon, maleiinihapon, hydroksimaleiinihapon, metyylimaleiinihapon, fumaarihapon, omenahapon, viinihapon, glukonihapon, klukaarihapon, glukuronihapon, sitruunahapon, bentsoehapon, kanelihapon, mantelihapon, salisyylihapon, 4-amino-salisyylihapon, 2-fenoksibentsoehapon, 2-asetoksibentsoehapon, embonihapon, nikotiinihapon, isonikotiinihapon, myös aminohappojen, kuten esim. jo edellä mainittujen α -aminohappojen, sekä metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisuflonihapon, etaani-1,2-disulfoni-
 15 hapon, bentseenisulfonihapon, 4-metyylibentseenisulfoni-
 hapon, naftaliini-2-sulfonihapon, 2- tai 3-fosfoglyseraa-
 tin, glukoosi-6-fosfaatin, N-sykloheksyyli-sulfamiinihapon
 (syklamaatin muodostuessa) tai muiden happamien orgaani-
 20 sen yhdisteiden, kuten askorbiinihapon, kanssa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on happamia ja emäksisiä ryhmiä, voivat muodostaa myös sisäisiä suoloja.

25 Eristämiseen ja puhdistamiseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti sopimattomia suoloja.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on entsyymiä estäviä ominaisuuksia. Erityisesti ne estävät luonnollisen reniini-entsyymin vaikutuksen. Viimeksi mainittu joutuu vereen munuaisista ja vaikuttaa veressä angiotensinogeenia pilk-
 30 koen, jolloin vapautuu dekaeptidi nimeltään angiotensii-
 ni I, joka sen jälkeen keuhkoissa, munuaisissa ja muissa elimissä lohkeaa oktapeptidiksi, joka on angiotensinogeeni II. Tämä oktapeptidi kohottaa verenpainetta sekä suo-
 35 raan valtimoverisuonia supistamalla että myös epäsuoraan vapauttamalla natriumioneja pidättävää aldosteroni-hormonia lisämunuaisista, johon liittyy solun ulkoisen neste-

tilavuuden lisääntyminen. Tämä lisääntyminen on myös seurausta angiotensiini II:n vaikutuksesta. Reniinin entsyymaattisen aktiivisuuden inhibiittorit vaikuttavat angiotensiini I:n muodostumista vähentäen. Tästä seuraa, että
 5 muodostuu vähäisempiä määriä angiotensiini II. Tämän aktiivisen peptidihormonin alentunut konsentraatio on välitön syy reniini-inhibiittoreiden verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

- 10 Reniini-inhibiittoreiden vaikutus todetaan muun muassa kokeellisesti *in vitro*-testeillä, jolloin mitataan angiotensiini I:n muodostumisen vähentyminen erilaisissa systeemeissä (ihmisen plasma, puhdistettu ihmisen reniini yhdessä synteettisen tai luonnollisen reniinisubstraatin
 15 kanssa). Muun muassa käytetään seuraavaa *in vitro*-testiä: Ihmisen munuaisen reniiniuutetta (0,5 mGU [milli-Goldblatt-yksikköä]/ml) inkuboidaan tunti 37 °C:ssa ja pH:ssa 7,2 1 molaarisessa vesipitoisessa 2-N-(trishydroksimetyylimetyyli)amino-etaanisulfonihappo-puskuriliuoksessa yhdessä
 20 23 µg/ml:n kanssa synteettistä reniini-substraattia, joka on tetradekapeptidi H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-ProPhe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH. Muodostuneen angiotensiini I:n määrä mitataan radio-immuunikokeella. Keksinnön mukaisia inhibiittoreita lisätään inkubointiseokseen kulloinkin
 25 erilaisissa konsentraatioissa. IC₅₀-arvoksi laskeaan jokaisen inhibiittorin se konsentraatio, joka alentaa angiotensiini I:n muodostumista 50 %:lla. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä saatiin *in vitro*-systeemeissä estovaikutukset minimaalisilla konsentraatioilla, jotka
 30 olivat noin 10⁻⁶ - noin 10⁻¹⁰ moolia/l.

Suolaköyhillä eläimillä reniini-inhibiittorit vaikuttavat verenpainetta alentavasti. Ihmisen reniini eroaa muiden lajien reniineistä. Ihmisen reniinin inhibiittoreiden
 35 testaamiseksi käytetään kädellisiä (Marmosets, *Callithrix jacchus*), koska ihmisen reniini ja kädellisten reniini

ovat entsyymaattisen aktiivisuuden suhteen suurin piirtein homologiset. Muun muassa käytetään seuraavaa *in vivo*-testiä: Testattavat yhdisteet testataan molempia sukupuolia olevilla normotensiivisillä Marmosets'eilla, joiden paino on noin 300 g ja jotka ovat tajuissaan olevia. Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys mitataan reisivaltimoon asennetulla katetrilla. Reniinin endogeenista vapautumista kiihdytetään antamalla intravenoosinen *Furosemid*-injektio (5-(aminosulfonyyli)-4-kloori-2-[(2-furanyylimetyyli)-amino]bentsoehappo) (5 mg/kg). 30 minuuttia *Furosemid*-injektion jälkeen annostetaan testattavat yhdisteet joko katetrilla lateraaliseen häntälaskimoon tai jatkuvalla infuusiolla tai suspensiona tai liuoksena mahaletkun kautta mahaan ja niiden vaikutus verenpaineeseen ja sydämen lyöntitiheyteen arvioidaan. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kuvatussa *in vivo*-testissä tehokkaita annoksilla, jotka ovat noin 0,1 - noin 1,0 mg/kg i.v., ja annoksilla noin 3 - noin 30 mg/kg p.o.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat myös sellaisia ominaisuuksia, jotka säätelevät silmän sisäpainetta, erityisesti ne voivat alentaa sitä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää verenpainetta alentavina, myös sydäninsuffiensiin, kongestiivisten sydänsairauksien hoitamiseksi tai myös kohonneen silmän sisäpaineen ja glaukooman hoitamiseksi.

Keksintö koskee esimerkiksi kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R_1 tarkoittaa aryyliaminoa, N-aryyli-N-(alempialkoksi-alempialkyyli)-aminoa, N-aryyli-N-aryylialempialkyyliaminoa tai rengastyyppiatomin välityksellä sitoutuvaa heterosyklyyliä, jolloin mainittu heterosyklyyli voi sisältää rengastyyppiatomin, jonka välityksellä se sitoutuu, lisäksi muita rengasheteroatomeja, jotka ovat happi, typpi, alempialkyyliä, alempialkanoyyliä, alempialkaanisul-

fonyylillä tai alempialkoksikarbonyylillä substituoitu
 tyyppi, rikki tai yhteen tai kahteen happiatomiin liitty-
 nyt rikki,

X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,

- 5 R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
 alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
 ovat sitoutuneet, sykloalkylideenitähdettä,
 R_4 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli tai alempial-
 koksikarbonyyli,
- 10 R_5 tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyylioksia tai alempi-
 alkoksikarbonyylioksia,
 R_6 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
 alempialkynyliä, sykloalkyyliä, sykloalkyylialempial-
 kyyliä, aryylialempialkyyliä tai heteroaryylialempialkyy-
 15 liä, jossa on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, ja
 R_7 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai
 R_6 ja R_7 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitou-
 tuneet, tarkoittavat sykloalkylideenitähdettä, ja
 R_8 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkoksiaalempialkyyliä,
 20 aminoalempialkyyliä, N-alempialkyyliaminoalempialkyyliä,
 N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyliä, N,N-alempial-
 keeniaminoalempialkyyliä, N,N-(atsa-alempialkeeniami-
 no)alempialkyyliä, N,N-(oksa-alempialkeeniamino)alempial-
 kyyliä, N,N-(tia-alempialkeeniamino)alempialkyyliä, kar-
 25 bamoyylialempialkyyliä, N-alempialkyylikarbamoyylialempial-
 kyyliä, N,N-dialempialkyylikarbamoyylialempialkyyliä,
 syanoalempialkyyliä tai heteroaryylialempialkyyliä, jossa
 on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, joka sisältää
 30 rengastyyppiä atomiin ja joka voi sisältää yhden toisen ren-
 gasheteroatomin, joka on happi, rikki tai tyyppi,
 ja niiden suoloja.

Keksintö koskee ensi sijassa kaavan I mukaisia yhdistei-
 tä, joissa

- 35 R_1 tarkoittaa substituomatonta tai fenyyli- tai naftyyli-
 osassa jäljempänä esitetyllä tavalla substituoitua ani-
 linoa tai naftyyliaminoa, substituomatonta tai fenyyli-

- tai naftyyliosassa jäljempänä esitetyllä tavalla substitu-
 tuoitua N-fenyyli- tai N-naftyyli-N-(alempialkoksialem-
 pialkyyli)-aminoa, substituoimatonta tai fenyyli- tai
 naftyyliosassa jäljempänä esitetyllä tavalla substituoi-
 5 tua N-fenyyli- tai N-naftyyli-N-(alempialkyyli)-aminoa
 tai rengastyypiatomin välityksellä sitoutuvaa, mahdolli-
 sestä yhteen tai kahteen kondensoituneeseen fenyyli- tai
 sykloalkyyliähteeseen kondensoitunutta 5-8-jäsenistä
 heterosyklyyliä, joka voi sisältää 1 tai 2 muuta rengas-
 10 heteroatomia, jotka ovat happi, typpi tai mahdollisesti
 hapetettu rikki,
 X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,
 R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
 alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
 15 ovat sitoutuneet, 3-8-jäsenistä sykloalkylideeniä,
 R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkanoyyliä tai
 alempialkoksikarbonyyliä,
 R_5 tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyylioksia tai alem-
 pialkoksikarbonyylioksia,
 20 R_6 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, 3-8-jäsenistä syklo-
 alkyyliä, 3-8-jäsenistä sykloalkyylialempialkyyliä,
 alempialkenyyliä, alempialkynyyliä, substituoimatonta tai
 jäljempänä esitetyllä tavalla substituotua fenyyliä,
 indenyyliä, naftyyliä, substituoimatonta tai fenyyli- tai
 25 naftyyliosassa jäljempänä esitetyllä tavalla substituoi-
 tua fenyyli- tai naftyylialempialkyyliä, pyridyylialem-
 pialkyyliä tai imidatsolyylialempialkyyliä,
 R_7 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai
 R_6 ja R_7 tarkoittavat yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
 30 ovat sitoutuneet, 3-8-jäsenistä sykloalkylideeniä ja
 R_8 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkoksialem-
 pialkyyliä, aminoalempialkyyliä, N-alempialkyyliaminoalempialkyyliä,
 N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyliä, N,N-alempial-
 keeniaminoalempialkyyliä, N,N-(atsa-alempialkeeniami-
 35 no)alempialkyyliä, N,N-(oksa-alempialkeeniamino)alempial-
 kyyliä, N,N-(tia-alempialkeeniamino)alempialkyyliä, hete-
 roaryylialempialkyyliä, jossa on 5-7 rengasatomia hetero-

aryyllirenkaassa, joka sisältää rengastyyppiä atomin ja joka voi sisältää yhden toisen rengasheteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi

- jolloin fenyyli, naftyyli ja fenyyli- tai naftyyli- tai naftyyli-
 5 naftyyliaminon, N-fenyyli- tai N-naftyyli-N-(alempialkoksiaalempialkyyli)-aminon, N-fenyyli- tai N-naftyyli-N-alempialkyyliaminon, indenyylin, fenyyli- tai naftyyli-alempialkyylin ja N-fenyyli-N-(fenyylialempialkyyli)-aminon osana voi olla substituoitu alempialkyyllillä, hydroksilla, alempialkoksilla, karbamoyylialempialkoksilla, N-alempialkyylikarbamoyylialempialkoksilla, N-alempialkyylikarbamoyyllillä, N,N-dialempialkyylikarbamoyylialempialkoksilla, aminolla, N-alempialkyyli- tai N,N-dialempialkyyliaminolla, karboksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, sulfamoyyllilla, alempialkaanisulfonyyllillä, halogeenilla, nitrolla, fenyyllillä, 5- tai 6-jäsenisellä heteroaryyllillä, joka sisältää heteroatomina yhden typpi-, rikki- tai happiatomin, kaksi N-atomia, yhden N-atomin ja yhden S-atomin tai yhden N-atomin ja yhden O-atomin, kuten pyridyyli, ja/tai syanolla yksinkertaisesti tai useampikertaisesti, esim. yksinkertaisesti tai kaksinkertaisesti, ja tähde R_1 voi olla N-substituoitu alempialkyyllillä, alempialkanoyyllillä, alempialkoksikarbonyyllillä tai alempialkaanisulfonyyllillä, oksilla S-mono- tai S,S-disubstituoitu ja/tai se voi olla yksinkertaisesti tai kaksinkertaisesti C-substituoitu alempialkyyllillä, hydroksiaalempialkyyllillä, alempialkoksiaalempialkyyllillä, alempialkenyylioksiaalempialkyyllillä, naftoksiaalempialkyyllillä, fenyylioksiaalempialkyyllillä, fenyyli-alempialkoksiaalempialkyyllillä, alempialkanoyylioksiaalempialkyyllillä, bentsoyylioksiaalempialkyyllillä, alempialkoksikarbonyylioksiaalempialkyyllillä, fenyylioksikarbonyylioksiaalempialkyyllillä, fenyylialempialkoksikarbonyylioksiaalempialkyyllillä, aminoalempialkyyllillä, N-alempialkyyliaminoalempialkyyllillä, N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, karbamoyylialempialkyyllillä, alempialkanoyliaminoalempialkyyllillä, bentsoyyliaminoalempialkyyllillä,

alempialkoksikarbonyyliaminoalempialkyyli-
 lillä, alempial-
 koksikarbonyyलिएmpialkyyli-
 lillä, alempialkoksialem-
 pialkyyli-
 lillä, alempialkyyli-
 lillä, N-alempialkoksi-
 iminoalempialkyyli-
 lillä, syk-
 5 loalkoksialem-
 pialkyyli-
 lillä, alempialkenyyli-
 lillä, alempialkenyyli-
 oksilla, alempialkoksialem-
 pialkenyyli-
 lillä, alempialkynyyli-
 lillä, alempialkynyyli-
 oksilla, alempialkanoyy-
 lillä, oksilla,
 10 hydroksilla, alempialkoksilla, karbamoyyलिएmpialkoksilla,
 N-alempialkyylikarbamoyyलिएmpialkoksilla, N-alempialkyylikarbamoyyli-
 oksilla, N,N-dialempialkyylikarbamoyyli-
 oksilla, alempialkoksialem-
 pialkoksilla, alempialkyy-
 litioalempialkoksilla, alempialkanoyyli-
 oksilla, bentsoy-
 15 lioksilla, N-alempialkyylikarbamoyyli-
 lillä, aminolla, N-
 alempialkyyliaminolla, N,N-dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla,
 bentsoyliaminolla, sykloalkyyli-
 karbonyyliaminolla, sykloalkyyलिएmpialkanoyyliaminolla,
 alempialkoksikarbonyyलिएmpialkyyliaminolla, alempialke-
 nyylioksikarbonyyliaminolla, alempialkoksialem-
 20 pialkoksikarbonyyliaminolla, alempialkoksialem-
 pialkanoyyliaminolla, N-alempialkyylikarbamoyyliaminolla, N,N-dialempial-
 kyylikarbamoyyliaminolla, N-alempialkanoyyli-N-alempial-
 kyyliaminolla, alempialkoksikarbonyyliaminolla, N-alempialkoksikarbonyyli-
 N-alempialkyyliaminolla, N,N-alempial-
 25 alkeeniaminolla, N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminolla, N,N-
 (1-okso-2-oksa-alempialkeeni)aminolla, karboksilla,
 alempialkoksikarbonyyli-
 lillä, fenyyलिएmpialkoksikarbonyy-
 lillä, fenyylioksikarbonyyli-
 lillä, pyrrolidinyylikarbonyy-
 lillä, piperidinyylikarbonyyli-
 30 lillä, piperatsinyylikarbo-
 nyylillä, morfolinyylikarbonyyli-
 lillä, tiomorfolinyylikarbo-
 nyylillä, S,S-dioksotiomorfolin-4-
 yylikarbonyyli-
 lillä, syanolla, karbamoyyli-
 lillä, N,N-dialempialkyylikarbamoyy-
 lillä, N-alempialkenyylikarbamoyyli-
 lillä, N-sykloalkyyli-
 karbamoyyli-
 lillä, N-sykloalkyyलिएmpialkyylikarbamoyyli-
 35 lillä, N-hydroksialem-
 pialkyylikarbamoyyli-
 lillä, N-alempialkok-
 sialem-
 pialkyylikarbamoyyli-
 lillä, N-karboksialem-
 pialkyyli-
 karbamoyyli-
 lillä, karbamoyyलिएmpialkyylikarbamoyyli-
 lillä,

alempialkoksikarbonyylialempialkyylikarbamoyylillä,
 fenyyllillä, dioksolan-2-yyllillä, oksatsol-2-yyllillä,
 oksatsolin-2-yyllillä, oksatsolidin-2-yyllillä, nitrolla,
 sulfamoyyllillä, alempialkaanisulfonyyllillä, fosfonolla,
 5 alempialkaanifosfonolla, dialempialkyylifosfonolla ja/tai
 halogeenilla,
 ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti
 käyttökelpoisia suoloja.

- 10 Keksinntö koskee ennen kaikkea kaavan I mukaisia yhdistei-
 tä, joissa
 R_1 tarkoittaa substituoimatonta tai fenyyli- tai naftyy-
 liosassa C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, C_1 - C_4 -alkok-
 sikarbonyyllillä, kuten metoksi-, etoksi-, isopropyliok-
 15 si- tai tert.-butyylioksikarbonyyllillä, karbamoyyli- C_1 - C_4 -
 alkoksilla, kuten karbamoyylimetoksilla, C_1 - C_4 -alkano-
 yyliamino- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten formyyliminometyyllillä,
 C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metok-
 sikarbonyyliaminometyyllillä, halogeenilla ja/tai mahdol-
 20 lisesti N-oksidoidulla pyridyyllillä, kuten pyrid-3-yyllil-
 lä tai 1-oksidopyrid-3-yyllillä, mono - tai disubstituoi-
 tua anilinoa, naftyyliaminoa, N-fenyyli-N-(C_1 - C_4 -alkoksi-
 C_1 - C_4 -alkyyli)aminoa, kuten N-fenyyli-N-(etoksimetyyli)a-
 minoa tai N-fenyyli-N-(fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)-aminoa,
 25 kuten N-fenyyli-N-(2-fenyylietyyli)-aminoa tai kulloinkin
 substituoimatonta tai C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyllillä,
 hydroksi- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten hydroksimetyyllillä, C_1 - C_4 -
 alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metoksimetyyllillä tai
 propyylioksimetyyllillä, C_3 - C_5 -alkenylioksi- C_1 - C_4 -alkyyllil-
 30 lä, kuten allyylioksimetyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkok-
 si- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metoksimetoksimetyyllillä tai 2-
 metoksietoksimetyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 -
 C_4 -alkyyllillä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyliaminome-
 35 tyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten
 metoksi-iminometyyllillä, etoksi-iminometyyllillä tai
 propoksi-iminometyyllillä, karboksilla, C_1 - C_7 -alkoksikar-
 bonyyllillä, kuten metoksi-, etoksi-, isopropylioksi- tai

tert.-butyylioksikarbonyylillä, syanolla, karbamoyylillä, N-C₁-C₇-alkyylikarbamoyylillä, kuten N-metyyli- tai N-butyylikarbamoyylillä, N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylillä, kuten N,N-dimetyylikarbamoyylillä, C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylillä, kuten N-(2-propyylioksietyyli)karbamoyylillä, N-karboksi-C₁-C₄-alkyylikarbamoyylillä, kuten N-karboksिमetyylikarbamoyylillä, morfolinokarbonyylillä, C₁-C₄-alkoksilla, kuten propyylioksilla, C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkoksilla, kuten metoksimetoksilla tai 2-metoksietoksilla, C₁-C₇-alkanoyylioksilla, kuten asetoksilla, bentsoyylioksilla, C₁-C₄-alkanoyyliaminolla, kuten asetyyliaminolla, C₁-C₇-alkoksikarbonyyliaminolla, kuten metoksikarbonyyliaminolla, 3-6-jäsenisellä sykloalkyylikarbonyyliaminolla, kuten syklopropyylikarbonyyliaminolla, N-C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkanoyyliaminolla, kuten metoksiasetyyliaminolla, N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliaminolla, kuten metyylikarbamoyyliaminolla, tai 5- tai 6-jäsenisellä N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminolla tai N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)aminolla, kuten 2-oksopyrrolidin-1-yyllillä tai 2-okso-oksatsolidin-3-yyllillä, C₁-C₇-alkanoyylillä, kuten asetyyllillä, oksolla, nitrolla, C₁-C₄-alkaanisulfonyyllillä, kuten metaani- tai etaanisulfonyyllillä, ja/tai halogeenilla mono-, di- tai trisubstituoitua pyrrolidinoa, piperidinoa, piperatsinoa, morfolinoa tai tiomorfolinoa, indolin-1-yyliä, isoindolin-2-yyliä, 2,3-dihydrobentsimidatsol-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydrokinol-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydroisokinol-2-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-bentsdiatsin-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-bentsdiatsin-1-yyliä, 3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyliä, mahdollisesti S,S-dioksidoitua 3,4-dihydro-2H-1,3-bentstiatsin-1-yyliä, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyliä, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yyliä, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bents[6,7-b]atsepin-1-yyliä tai 5,6-dihydrofenantridin-5-yyliä,

X tarkoittaa karbonyyliryhmää, R₂ ja R₃ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C₁-C₄-alkyyliä, kuten metyyliä, tai yhdessä hiiliatomin

kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, 3-8-jäsenistä sykloalkylilideeniä, kuten syklopropylilideeniä,

R_4 tarkoittaa vetyä tai C_1-C_4 -alkanoyyliä, kuten formyylia,

5 R_5 tarkoittaa hydroksia,

R_6 tarkoittaa vetyä, C_1-C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä, 3-8-jäsenistä sykloalkyyliä, kuten syklopropyyliä, tai fenyyli- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten bentsyyliä tai 2-fenetyyliä,

10 ja

R_7 tarkoittaa vetyä tai R_6 ja R_7 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tarkoittavat 3-8-jäsenistä sykloalkylilideeniä, kuten syklopropylilideeniä,

ja R_8 tarkoittaa C_1-C_7 -alkyyliä, kuten butyyliä, C_1-C_4 -

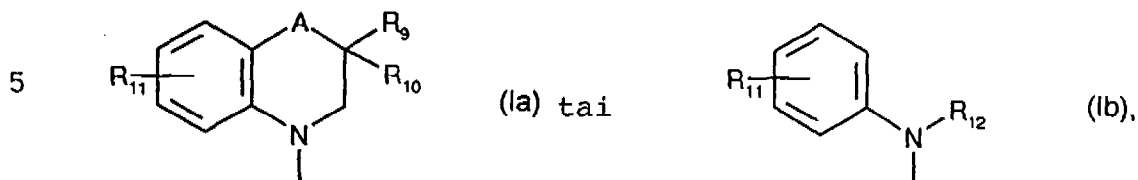
15 alkoksi- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-metoksietyyliä, amino- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 3-aminopropyyliä, N- C_1-C_4 -alkyyliamino- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-(N-metyyliamino)etyyliä, N,N-di- C_1-C_4 -alkyyliamino- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-(N-metyyliamino)etyyliä, 2-(N,N-dimetyyliamino)etyyliä tai 3-(N,N-

20 dimetyyli)propyyliä, 5- tai 6-jäsenistä N,N-alempialkeeniamino- C_1-C_4 -alkyyliä tai N,N-(atsa)-, N,N-(oksa)- tai N,N-(tia)alempialkeeniamino- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-morfolinoetyyliä tai 3-morfolinopropyyliä, karbamoyyli- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyliä, karbamoyylimetyyliä, 2-karbamoyylietyyliä, 3-karbamoyylipropyyliä tai 4-karbamoyylibutyyliä, N- C_1-C_4 -alkyylikarbamoyyliä, kuten N-metyylikarbamoyyliä, N-etyylikarbamoyyliä, N-propyylikarbamoyyliä tai N-butyylikarbamoyyliä, N,N-di- C_1-C_4 -alkyylikarbamoyyliä, kuten N,N-dimetyylikarbamoyyliä, N,N-dietyylikarbamoyyliä, N,N-dipropyylikarbamoyyliä, N-metyyli-N-etyylikarbamoyyliä tai N-metyyli-N-propyylikarbamoyyliä, syano- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten syanometyyliä, 2-syanoetyyliä, 3-syanopropyyliä tai 4-syanobutyyliä tai pyridyyli- C_1-C_4 -alkyyliä, kuten 2-pyrid-2-yylietyyliä,

25
30
35

ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa kaavan Ia tai Ib mukaista ryhmää



joissa

- 10 A tarkoittaa suoraa sidosta, metyleeniä, eteeniä, iminoä, oksia tai tioa,
- R_9 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksi- tai propyylioksimetyyliä, C_3 - C_5 -alkenyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten allyylioksimetyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksimetoksimetyyliä tai 2-
- 15 metoksietoksimetyyliä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyliaminometyyliä, C_1 - C_4 -alkyyli-imino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksiiminometyyliä, fenyyliä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten
- 20 metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä tai isopropyylioksidikarbonyyliä, syanoa, karbamoyyliä, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, kuten N-metyylikarbamoyyliä, N-etyylikarbamoyyliä tai N-butylikarbamoyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, kuten N-(2-metokietyyli)karbamoyyliä, C_1 - C_4 -
- 25 alkoksia, kuten propyylioksia, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksia, kuten metoksimetoksia tai 2-metoksietoksia, C_1 - C_7 -alkanoyylioksia, kuten asetoksia, bentsoyylioksia, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliaminoa, kuten N-metyylikarbamoyyliaminoa, C_1 - C_4 -alkanoyyliaminoa, kuten asetyyliaminoa,
- 30 C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyliaminoa, kuten metoksikarbonyyliaminoa, 3- - 3- - 6-jäsenistä sykloalkyylikarbonyyliaminoa, kuten syklopropyylikarbonyyliaminoa, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliaminoa, kuten metoksiasetyyliaminoa, tai 5- tai 6-jäsenistä N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminoa tai N,N-(1-
- 35 okso-2-oksa-alempialkeeni)aminoa, kuten 2-oksopyrrolidin-1-yyliä tai 2-okso-oksatsolidin-3-yyliä, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliaminoa, kuten metyylikarbamoyyliaminoa,

R_{10} on vety mutta se voi tarkoittaa myös C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä,

R_{11} on vety tai halogeeni ja

R_{12} tarkoittaa C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksi-

- 5 C_1 - C_4 -alkyyliä, etoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, isopropyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, isobutyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi etyyliä,
10 propyyliä tai butyyliä, ja erityisesti se tarkoittaa 3-metoksipropyyliä,

X tarkoittaa karbonyyliryhmää,

R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, tai yhdessä hiiliatomin

- 15 kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, ne tarkoittavat 3- - 8-jäsenistä sykloalkylideeniä, kuten syklopropylideeniä, R_4 tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_4 -alkanoyyliä, kuten formyylä,

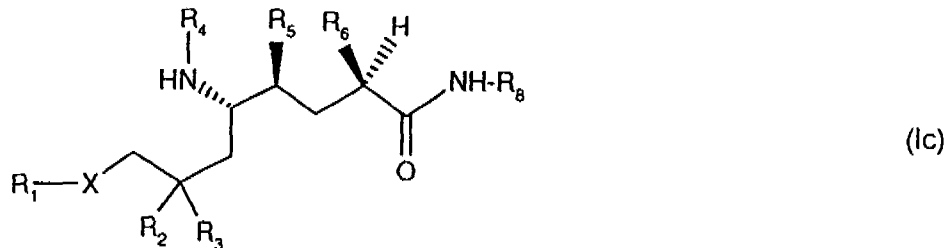
R_5 tarkoittaa hydroksia,

- 20 R_6 tarkoittaa vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä, 3- - 8-jäsenistä sykloalkyyliä, kuten syklopropyyliä, tai fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten bentsyyliä tai 2-fenetyyliä, R_7 tarkoittaa vetyä ja

- 25 R_8 tarkoittaa C_1 - C_7 -alkyyliä, kuten butyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten 2-metoksietyyliä, amino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten 3-aminopropyyliä, N- C_1 - C_4 -alkyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten 2-(N-metyyliamino)etyyliä, N,N-di- C_1 - C_4 -alkyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten 2-(N-metyyliamino)etyyliä, 2-(N,N-dimetyyliamino)etyyliä tai 3-(N,N-dimetyyliamino)propyyliä, 5- tai 6-jäsenistä N,N-alempialkeeniamino- C_1 - C_4 -alkyyliä tai N,N-(atsa)-, N,N-(oksa)- tai N,N-(tia)-alempialkeeniamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten 2-morfolinoetyyliä tai 3-morfolinopropyyliä tai pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä,
30 kuten 2-pyrid-2-yylietyyliä,

ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

Erityisen tehokkaista ovat kulloinkin ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla on kaavan Ic



10 mukainen pääketjun stereotaksia. Keksintö koskee kulloinkin mieluummin kaavan I mukaisten yhdisteiden, joilla on kaavassa Ia esitetty pääketjun stereotaksia, stereoisomeereja, jolloin tähteillä on edellä esitetyt merkitykset, ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

15

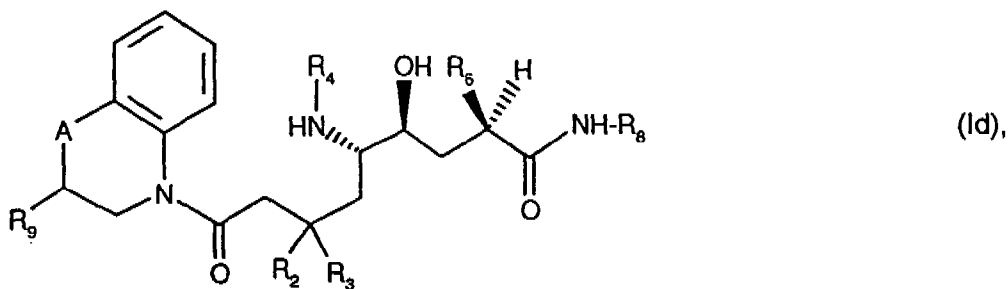
Keksinnön edullisempänä kohteena ovat kaavan Ib mukaiset yhdisteet, joissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin edellä, ja niiden suolat, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

20

Keksintö koskee nimenomaan esimerkeissä mainittuja kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

25

Keksintö koskee ennen muuta kaavan Id mukaisia yhdisteitä



jossa kaavassa

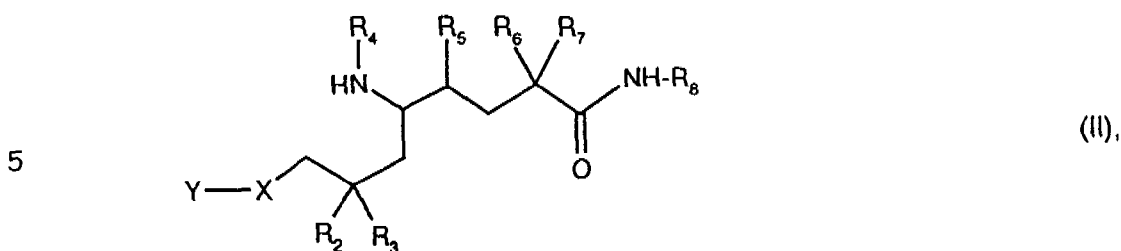
A tarkoittaa metyleeniä, oksia tai tioa,

R_2 ja R_3 tarkoittavat C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_4 -alkanoyyliä, kuten formyyliä,

- R_6 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä,
- 5 isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä, tai fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten bentsyyliä,
- R_8 tarkoittaa C_1 - C_7 -alkyyliä, kuten butyyliä,
- R_9 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliaminoa, kuten metoksikarbonyyliaminoa, etoksikarbonyyliaminoa, propyylioksi-
- 10 karbonyyliaminoa, isopropylioksikarbonyyliaminoa tai butyylioksikarbonyyliaminoa, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, etoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, isopropylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -
- 15 alkyyliä tai butyylioksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, jolloin C_1 - C_4 -alkoksi tarkoittaa esimerkiksi metoksia, etoksia, propyylioksia tai butyylioksia ja - C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyli tai butyyliä, erityisesti se tarkoittaa metoksimetoksimetyyliä, 2-metoksietoksimetyyliä tai 3-metoksipropyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, etoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, propyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, isopropylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, isobutyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, sek.-butyylioksi- C_1 - C_4 -
- 25 alkyyliä tai tert.-butyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, jolloin C_1 - C_4 -alkyyli tarkoittaa esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä, erityisesti se tarkoittaa etoksimetyyliä tai 2-metoksietyyliä, tai N - C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, kuten N -metyylikarbamoyyliä, N -etyylikarbamoyyliä,
- 30 N -propyylikarbamoyyliä tai N -butyylikarbamoyyliä, ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

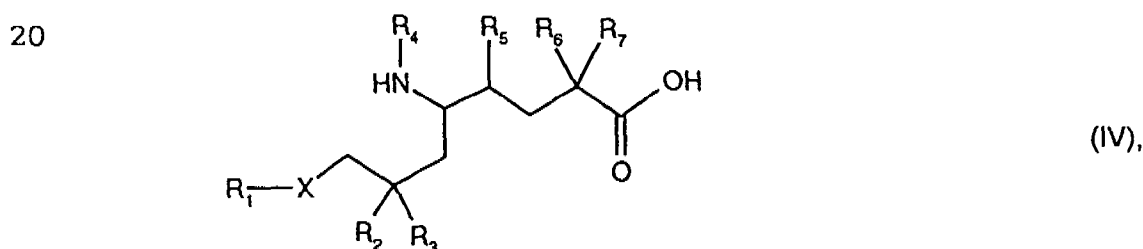
- Keksinnön mukaiset, kaavan I mukaiset yhdisteet ja sellaisten yhdisteiden, joissa on ainakin yksi suolaa muodostava ryhmä, suolat saadaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. siten, että
- 35

a) yhdiste, joka kaava II on



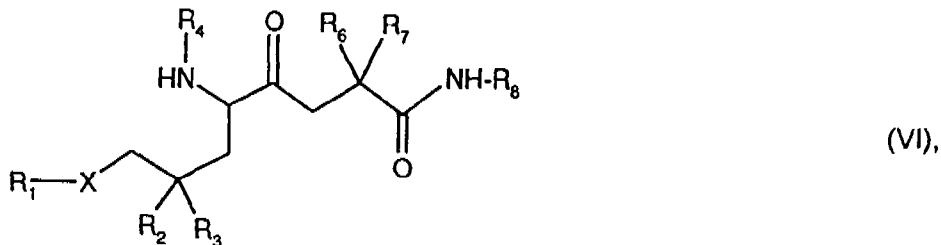
jossa Y tarkoittaa vapaata tai reaktiokykyistä, funktio-
naalisesti muunnettua hydroksia ja X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇
10 ja R₈ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola kon-
densoidaan kaavan R₁-H (III) mukaisen yhdisteen, jossa R₁
tarkoittaa samaa kuin edellä, kanssa amiini- tai ami-
disidoksen muodostuessa, jolloin reaktiokomponenteissa
esiintyvät vapaat funktionaaliset ryhmät, lukuun ottamat-
15 ta reaktioon osallistuvia ryhmiä, ovat suojatussa muodos-
sa ja esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois, tai

b) karboksyylihappo, jonka kaava IV on



25 jossa R₁, X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ ja R₇ tarkoittavat samaa
kuin edellä, tai sen suola tai sen reaktiokykyinen happo-
johdannainen kondensoidaan kaavan H-N(H)-R₈ (V) mukaisen
yhdisteen tai sen reaktiokykyisen aminoryhmän sisältävän
30 reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa R₈
tarkoittaa samaa kuin edellä, amidisidoksen muodostuessa,
jolloin reaktiokomponenteissa esiintyvät vapaat funktio-
naaliset ryhmät, lukuun ottamatta reaktioon osallistuvia
ryhmiä, ovat suojatussa muodossa ja esiintyvät suojaryh-
35 mät lohkaistaan pois, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_5 tarkoittaa hydroksia ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaava VI on

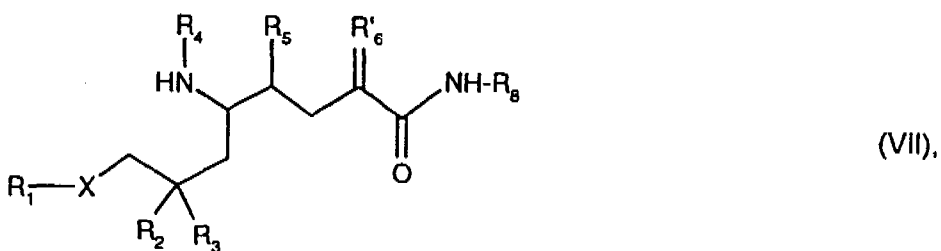


10 jossa R_1 , X, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä ja vapaat funktionaaliset ryhmät, lukuun ottamatta reaktioon osallistuvaa ketoryhmää, ovat suojatussa muodossa tai sen suolassa ketoryhmä pelkistetään

15 hydroksimetyyleeniksi ja mahdollisesti esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_6 tarkoittaa alkyyliä, aryylialkyyliä tai heteroaralkyyliä, erityisesti

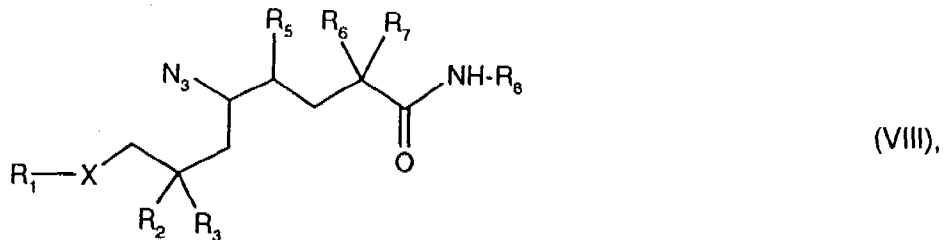
20 metyyliä, ja R_7 tarkoittaa vetyä ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaava VII on



30 jossa R'_6 tarkoittaa alkylideeniä, aryylialkylideeniä tai heteroaralkylideeniä, erityisesti metyleeniä, ja R_1 , X, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin vapaat funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, tai sen suolassa ryhmä R'_6 pelkistetään halutuksi ryhmäksi R_6 , tai

35

e) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_4 tarkoittaa vetyä ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaavan VIII on



10 jossa substituentit R_1 , X , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä ja vapaat funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, tai sen suolassa atsidoryhmä pelkistetään aminoksi ja esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois,

15 ja kulloinkin haluttaessa jonkin edellä mainitun menetelmän a) - e) mukaisesti saatavissa oleva kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää ainakin yhden suolaa muodostavan ryhmän, muutetaan suolakseen tai saatavissa oleva suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/

20 tai mahdollisesti saatavissa oleva isomeeriseos erotetaan ja/tai keksinnön mukainen, kaavan I mukainen yhdiste muutetaan toiseksi keksinnön mukaiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

25 Menetelmän mukaisten reaktioiden suoritus sekä uusien lähtöaineiden ja välituotteiden valmistus tapahtuu analogisesti tunnettujen lähtöaineiden ja välituotteiden reaktio- ja valmistustapojen mukaan. Tällöin käytetään, myös

30 silloin kun jäljempänä ei nimenomaan mainita, kulloinkin tavanomaisia apuaineita, kuten katalyyttejä, kondensatio- sekä solvolyyysiaineita ja/tai liuottimia tai laimennusaineita ja reaktio-, kuten lämpötila- ja paineolosuhteita, sekä mahdollisesti suojakaasuja.

35 Kaavan II mukaiset lähtöaineet menetelmämuunnokseen a) sisältävät pääteasemassa olevan karboksi- tai hydroksime-

- tyyliryhmän tai ne ovat niiden reaktiokykyisiä funktio-
naalisia johdannaisia, esim. kaavan II mukaisista hapois-
ta (Y = hydroksi; X = karbonyyli) johdettuja aktivoituja
estereitä tai anhydridejä, myös reaktiokykyisiä syklisiä
5 amideja tai kaavan II mukaisista alkoholeista (Y = hyd-
roksi; X = metyleeni) johdettuja reaktiokykyisiä esterei-
tä, joissa reaktiokykyinen, funktionaalisesti muunnettu
hydroksiryhmä tarkoittaa erityisesti vahvalla epäorgaani-
sella hapolla, mineraalihapolla, esim. halogeenivetyha-
10 polla, kuten kloori-, bromi- tai jodivetyhapolla, vahval-
la orgaanisella sulfonihapolla tai typpivetyhapolla es-
teröityä hydroksia. Reaktiokykyiset happoa- ja alkoho-
lijohdannaiset voidaan muodostaa myös *in situ*.
- 15 Kaavan II mukaisia aktivoituja estereitä ovat erityisesti
esteröivän tähteen liitoshiiliatomissa tyydyttymättömät
esterit, esim. vinyyliesteri-tyyppiset, kuten vinyylies-
terit (jotka voidaan saada esim. transesteröimällä vas-
taava esteri vinyyliasetaatilla, aktivoidun vinyylieste-
20 rin menetelmä), karbamoyyliesterit (jotka voidaan saada
esim. käsittelemällä vastaava happo isoksatsoliumreagens-
silla, 1,2-oksatsolinium- tai Woodward-menetelmä) tai 1-
alempialkoksivinyyliesterit (jotka voidaan saada esim.
käsittelemällä vastaava happo alempialkoksiasetyleenillä,
25 etoksiasetyleenimenetelmä) tai amidinotyyppiset esterit,
kuten N,N'-disubstituoidut amidinoesterit (jotka voidaan
saada esim. käsittelemällä vastaava happo sopivalla N,N'-
disubstituoidulla kardodi-imidillä, esim. N,N'-disyklo-
heksyylikarbodi-imidillä, karbodi-imidimenetelmä) tai
30 N,N-disubstituoidut amidinoesterit (jotka voidaan saada
esim. käsittelemällä vastaava happo N,N-disubstituoidulla
syaaniamidilla, syaaniamidimenetelmä), sopivat aryylies-
terit, erityisesti elektroneja puoleensa vetävillä subs-
tituenteilla sopivasti substituoidut fenyyliesterit (jot-
35 ka voidaan saada esim. käsittelemällä vastaava happo so-
pivasti substituoidulla fenolilla, esim. 4-nitrofenolil-
la, 4-metyylisulfonyylifenolilla, 2,4,5-trikloorifenolil-

la, 2,3,4,5,6-pentakloorifenolilla tai 4-fenyyliidiatsofenolilla, kondensaatioaineen, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin, läsnäollessa, aktivoitujen aryyliesteriden menetelmä), syaanimetyyliesterit (jotka voidaan
 5 saada esim. käsittelemällä vastaava happo klooriasetonitriilillä emäksen läsnäollessa, syaanimetyyliesterimenetelmä) tioesterit, erityisesti mahdollisesti esim. nitrolla, substituoidut fenyyli tioesterit (jotka voidaan saada esim. käsittelemällä vastaava happo mahdollisesti
 10 esim. nitrolla, substituoiduilla tiofenoleilla, mm. anhydridi- tai karbodi-imidimenetelmän avulla, aktivoitujen tioliestereiden menetelmä) tai erityisesti amino- tai amidoesterit (jotka voidaan saada esim. käsittelemällä vastaava happo N-hydroksiamino- tai N-hydroksiamidoyhdisteellä, esimerkiksi N-hydroksisukkinimidillä, N-hydroksi-
 15 piperidiinillä, N-hydroksiftaali-imidillä, N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksyylihapoimidillä, 1-hydroksibentstriatsolilla tai 3-hydroksi-3,4-dihydro-1,2,3-bentstriatsin-4-onilla, esim. anhydridi- tai karbodi-imidimenetelmän mukaisesti, aktivoitujen N-hydroksiestereiden
 20 menetelmä). Käyttökelpoisia ovat myös sisäiset esterit, esim. γ -laktonit.

Happojen kaavan II mukaiset anhydridit voivat olla symmetrisiä tai mieluummin ne ovat näiden happojen sekaanhydridejä, esim. anhydridejä epäorgaanisten happojen kanssa, kuten happohalogenideja, erityisesti happoklorideja (jotka voidaan saada esim. käsittelemällä vastaava happo tionyylikloridilla, fosforipentakloridilla, oksa-
 30 lyylikloridilla tai 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropenyylimamiinilla, happokloridimenetelmä), atsideja (jotka voidaan saada esim. vastaavasta happoesteristä vastaavan hydratsidin kautta, käsittelemällä se typpihapokkeella, atsidimenetelmä), anhydridejä hiilihappopuoliestereiden, esim. hiilihappoalempialkyyli-
 35 puoliestereiden, kanssa (jotka voidaan saada esim. käsittelemällä vastaava happo kloorimuurahaishappoalempialkyyliestereillä tai 1-alempi-

alkoksykarbonyyli-2-alempialkoksi-1,2-dihydrokinoliinil-
 la, seka-O-alkyylihiilihiappoanhydridien menetelmä) tai
 anhydridejä dihalogenoitujen, erityisesti dikloorattujen,
 fosforihappojen kanssa (jotka voidaan saada esim. käsit-
 5 telemällä vastaava happo fosforioksykloridilla, fosfori-
 oksykloridimenetelmä), anhydridejä muiden fosforihappo-
 johdannaisten kanssa (esim. sellaisia, jotka voidaan saa-
 da fenyyli-N-fenyylifosforiamidokloridaatilla tai bis(2-
 okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappoklorilla) tai an-
 10 hydridejä foaforihapokejohdannaisten kanssa tai anhydry-
 dejä orgaanisten happojen kanssa, kuten seka-anhydridejä
 orgaanisten karboksyylihappojen kanssa (jotka voidaan
 saada esim. käsittelemällä vastaava happo mahdollisesti
 substituoidulla alempialkaani- tai fenyylialempialkaani-
 15 karboksyylihappohalogenidilla, esim. fenyylietikkahappo-,
 pivaliinihappo- tai trifluorietikkahappokloridilla, seka-
 karboksyylihappoanhydridien menetelmä) tai orgaanisten
 sulfonihappojen kanssa (jotka voidaan saada esim. käsit-
 telemällä vastaavan hapon suola, kuten alkalimetallisuola,
 20 sopivalla orgaanisella sulfonihappohalogenidilla,
 kuten alempialkaani- tai aryyli-, esim. metaani- tai p-
 tolueenisulfonihappokloridilla, seka-sulfonihappoanhyd-
 ridien menetelmä) sekä symmetrisiä anhydridejä (jotka
 voidaan saada esim. kondensoimalla vastaava happo karbo-
 25 di-imidin tai 1-dietyyliaminopropyynin läsnäollessa,
 (symmetristen anhydridien menetelmä).

Sopivia reaktiokykyisiä syklisiä amideja ovat erityisesti
 amidit 5-jäsenisten, luonteeltaan aromaattisten diatsa-
 30 syklien kanssa, kuten amidit imidatsolien kanssa, esim.
 imidatsoli (joka voidaan saada esim. käsittelemällä vas-
 taava happo N,N'-karbonyylidi-imidatsolilla, imidatsoli-
 menetelmä) tai pyratsoli, esimerkiksi 3,5-dimetyylipyrat-
 soli (joka voidaan saada esimerkiksi happohydratsidin
 35 kautta, käsittelemällä asetyyliasetonilla, pyratsolidi-
 menetelmä).

Kaavan II mukaisista alkoholeista (Y = hydroksi; X = metyleeni) johdettuja reaktiokykyisiä estereitä ovat esimerkiksi niiden esterit vahvan epäorgaanisen hapon, kuten mineraalihapon, esim. halogeenivetyhapon, kuten kloori-,
 5 bromi- tai jodivetyhapon, myös rikkihapon tai halogeenirikkihapon, esim. fluoririkkihapon, kanssa tai vahvan orgaanisen sulfonihapon, kuten mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten fluorilla, substituoidun alempialkaanisulfonihapon tai aromaattisen sulfonihapon, esim. mahdollisesti
 10 alempialkyyllillä, kuten metyyllillä, halogeenilla, kuten bromilla, ja/tai nitrolla substituoidun bentseenisulfonihapon, esim. metaanisulfoni-, trifluorimetaanisulfoni- tai *p*-tolueenisulfonihapon, tai typpivetyhapon kanssa.

Kuten mainittiin karboksyylihappojen johdannaiset ja kaavan II mukaiset alkoholit voidaan muodostaa myös *in situ*. Niinpä esim. N,N'-disubstituoitu amidinoesteri voidaan muodostaa *in situ* siten, että seos, jossa on kaavan II
 20 mukainen karboksyylihapo ja kaavan III mukainen amiinikomponentti, saatetaan reagoimaan sopivan N,N'-disubstituoitun karbodiimidin, esim. N,N'-sykloheksyylikarbodiimidin, läsnäollessa. Edelleen kaavan II mukaisten happojen amino- tai amidoesterit voidaan muodostaa kaavan
 25 III mukaisen asyloitavan lähtöaineen läsnäollessa siten, että seos, jossa on vastaavat hapo- ja aminolähtöaineet, saatetaan reagoimaan N,N'-disubstituoitun karbodiimidin, esim. N,N'-disykloheksyyli- karbodiimidin, ja N-hydroksiamiinin tai N-hydroksiamidin, esimerkiksi N-hydroksisukkinimidin, läsnäollessa, mahdollisesti mukana käytetään sopivaa emästä, esimerkiksi 4-dimetyyliaminopyridiiniä.

Kaavan II mukaisten alkoholien reaktiokykyiset funktionaaliset johdannaiset voidaan saada myös *in situ* siten, että ne saatetaan reagoimaan halogenointiaineen, kuten halogeenivetyhapon tai tionyylikloridin tai -bromin, di-

alempialkkyylisulfaatin tai sulfonylointiaineen, kuten fluorisulfonyylikloridin, tai vahvasta orgaanisesta sulfonihaposta, kuten mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten fluorilla, substituoidusta alempialkaanisulfonihaposta tai aromaattisesta sulfonihaposta, esim. mahdollisesti alempialkkyylillä, kuten metyyllillä, halogeenilla, kuten bromilla, ja/tai nitrolla substituoidusta bentseenisulfonihaposta, esim. metaanisulfony-, trimetaanisulfony- tai *p*-tolueenisulfonihaposta, johdetun halogenidin kanssa.

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden kondensaatio voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Menetelmäohjeita amidisidoksen valmistamiseksi on esitetty esimerkiksi käsikirjoissa, kuten "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie", 4.painos, nide 15/II (1974), nide IX (1955), nide E 11 (1985), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, "The Peptides" (E.Gross ja J.Meienhofer, Hg.) nide 1 ja 2, Academic Press, Lontoo ja New York, 1979/1980 tai M.Bodansky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berliini 1984.

Kaavan II (Y = hydroksi) mukaisten vapaiden karboksyylihappojen tai alkoholien kondensaatio kaavan III mukaisen amiinin kanssa voidaan suorittaa mieluummin tavanomaisen kondensaatioaineen läsnäollessa. Tavanomaisia kondensatioaineita ovat esim. karbodi-imidit, esimerkiksi dietyyli-, dipropyyli-, N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidi tai erityisesti disykloheksyylikarbodi-imidi, myös sopivat karbonyyliyhdisteet, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsoli, 1,2-oksatsoliumyhdisteet, esim. 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sulfonaatti ja 2-tert.-butyyli-5-metyyli-isoksatsoliumperkloraatti, tai sopiva asyyliaminoyhdiste, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliini, myös aktivoidut fosforihappojohdannaiset, esim. difenyylifosforyyliatsidi, dietyyli-fosforyyllisyanidi, fenyyli-N-fenyylifosforoamidoklori-

daatti, bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridi tai 1-bentstriatsolyylioksi-tris-(dimetyyliamino)-fosfoniumheksafluorifosfaatti.

- 5 Haluttaessa lisätään orgaanista emästä, esim. trialempialkyyliamiinia, jossa on tilaa vievät tähteet, esim. N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia, ja/tai heterosyklistä emästä, esim. pyridiiniä, N-metyylimorfoliinia tai mieluummin 4-dimetyyliaminopyridiiniä.

10

Kaavan II mukaisten happojen aktivoituneen esterin, reaktiokykyisen anhydridin tai reaktiokykyisen syklisen amidin tai kaavan II mukaisten alkoholien reaktiokykyisten estereiden kondensaatio vastaavien amiinien kanssa suoritetaan tavallisesti orgaanisen emäksen, esim. yksinkertaisten trialempialkyyliamiinien, esim. trietyyliamiinin tai tributyyliamiinin, tai jonkin edellä mainitun orgaanisen emäksen läsnäollessa. Haluttaessa käytetään vielä lisäksi kondensaatioainetta, kuten on kuvattu vapaille

15

20 karboksyylihapoille.

20

Happoanhydridien kondensaatio amiinien kanssa voidaan suorittaa esim. epäorgaanisten karbonaattien, esim. ammonium- tai alkalimetallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin tai -vetykarbonaatin (tavallisesti mukana käytetään sulfaattia) läsnäollessa.

25

25

Karboksyylihappokloridit, esimerkiksi kaavan II mukaisesti haposta johdetut kloorihiilihappojohdannaiset, kondensoidaan vastaavien amiinien kanssa mieluummin orgaanisen amiinin, esim. edellä mainittujen trialempialkyyliamiinien, tai heterosyklisten emästen, erityisesti 4-dimetyyliaminopyridiinin, läsnäollessa, mahdollisesti mukana

30

35 käytetään vetysulfaattia. Tämä kondensaatio suoritetaan edullisesti inertissä, aproottisessa, mieluummin vedettömässä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi

35

karboksyylihapoamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesterissä, tai nitrilissä, esim. asetonitrilissä, tai näiden seoksessa, mahdollisesti alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esim. lämpötila-alueella, joka on noin -40 °C:sta noin +100 °C:seen, mieluummin noin -10 °C:sta noin +50 °C:seen, käytettäessä aryyli-sulfonyyli-estereitä myös noin +100 °C:sta noin +200 °C:seen, ja mahdollisesti inerttikaasu-, esim. typpi- tai argonatmosfäärissä. Myös vesipitoiset, esimerkiksi alkoholiset, esim. etanoli, tai aromaattiset liuottimet, esim. bentseeni tai tolueeni, ovat mahdollisia. Käytettäessä emäksinä alkalihydroksideja voidaan mahdollisesti lisätä myös asetonia. Kondensaatio voidaan suorittaa myös kiinteäfaasi-synteesinä tunnetun tekniikan mukaisesti, jonka R.Merrifield on kehittänyt ja joka on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa *Angew.-Chem.* 97, 801-812 (1985), *Naturwissenschaften* 71, 252-258 (1984) tai R.A.Houghten, *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 82, 5131-5135 (1985).

Lähtöaineiden funktionaaliset ryhmät, joiden reagointi tulisi estää, erityisesti karboksi-, amino-, hydroksi- ja merkaptoryhmät, voivat olla suojatut sopivilla suojaryhmillä (conventional protecting groups), joita yleensä käytetään peptidihydristeiden mutta myös kefalosporiinien ja penisilliinien sekä nukleiinihappojohdannaisien ja sokerien synteeseissä. Nämä suojaryhmät voivat olla jo esivaiheissa ja niiden tarkoituksena on suojata kyseessä olevia funktionaalisia ryhmiä ei-toivotuilta sivureaktioilta, kuten asyloitumiselta, eetteröitymiseltä, esteröitymiseltä, hapettumiselta, solvolyyysiltä, jne. Tietyissä tapauksissa suojaryhmillä voi lisäksi olla selektiivinen, esimerkiksi streoselektiivinen vaikutus reaktion kulkuun. Suojaryhmille on tunnusomaista, että ne ovat

helposti, t.s. ilman ei-toivottuja sivureaktioita, poisloikkaistavissa olevia, esimerkiksi solvolyyttisesti, pelkistäen, fotolyyttisesti tai myös entsyymaattisesti, esim. fysiologisissa olosuhteissa. Suojaryhmät voivat kuitenkin esiintyä myös lopputuotteissa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on suojatut funktionaaliset ryhmät, voivat omata korkeamman metabolisen stabiilisuuden tai muulla tavoin paremmat farmakodynaamiset ominaisuudet kuin vastaavat yhdisteet, joissa on vapaat funktionaaliset ryhmät.

Funktionaalisten ryhmien suojaamista tällaisilla suojaryhmillä, itse suojaryhmiä sekä niiden poisloikkaistureaktioita on kuvattu esimerkiksi käsikirjoissa, kuten J.F. W.McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Lontoo ja New York 1973, Th.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides", nide 3 (E.Gross ja J.Meienhofer, julk.), Academic Press, Lontoo ja New York 1981, "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4.painos, nide 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke ja H.Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach ja Basel 1982 ja Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Karboksiryhmä suojataan esim. esteriryhmänä, joka on selektiivisestään poisloikkaistavissa lievissä olosuhteissa. Esteröidyssä muodossa suojattu karboksiryhmä on ensisijassa esteröity alempialkyyli-ryhmällä, joka on edullisesti haarautunut alempialkyyli-ryhmän 1-asemassa tai sopivilla substituentteilla substituoitu alempialkyyli-ryhmän 1- tai 2-asemassa, esimerkiksi se on metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, tert.-alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butyylioksikarbonyyli, aryyli- metoksikarbonyyli, jossa on yksi tai kaksi aryyli- taihdettä, joissa aryyli tarkoittaa substituoimatonta tai esim. alempialkyyli-llä,

esim. tert.-alempialkyyllillä, kuten tert.-butyyllillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, hydroksilla, halogeenilla, esim. kloorilla, ja/tai nitrolla mono-, di- tai trisubstituoitua fenyyliä, esimerkiksi se on bentsyylioksikarbonyyli, mainituilla substituenteilla substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, difenyyli- metoksikarbonyyli tai mainituilla substituenteilla substituoitu difenyyli- metoksikarbonyyli, esim. di-(4-metoksi- fenyyli)-metoksikarbonyyli, 1-alempialkoksiaalempialkoksikarbonyyli, esim. metoksimetoksikarbonyyli, 1-metoksi- etoksikarbonyyli tai 1-etoksietoksikarbonyyli, 1-alempi- alkyylitioalempialkoksikarbonyyli, esim. 1-metyylitio- metoksikarbonyyli tai 1-etyylitioetoksikarbonyyli, aroyyli- metoksikarbonyyli, jossa aroyyliryhmä tarkoittaa mahdol- lisesti esimerkiksi halogeenilla, kuten bromilla, substi- tuoitua bentsoyylia, esim. fenasyylioksikarbonyyli, 2-ha- logeeniaalempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloori- etoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietok- sikarbonyyli, 2-triaalempialkyyllisilyylliaalempialkoksikar- bonyyli, kuten 2-triaalempialkyyllisilyyllietoksikarbonyyli, esim. 2-trimetyyllisilyyllietoksikarbonyyli tai 2-(di-n- butyyli- metetyyllisilyyli)-etoksikarbonyyli tai 2-triaryyli- silyyllietoksikarbonyyli, kuten trifenyyllisilyyllietoksi- karbonyyli.

Karboksiryhmä voi olla suojattuna myös trialempialkyy- lisilyylioksikarbonyyliryhmänä, esim. trimetyyllisilyy- lioksikarbonyylinä.

Suojattu karboksiryhmä on mieluummin tert.-alempialkoksi- karbonyyli, esim. tert.-butoksikarbonyyli, bentsyylioksi- karbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 9-fluorenyy- limetoksikarbonyyli tai difenyyli- metetoksikarbonyyli.

Suojattu aminoryhmä voi olla esim. asyyliamino-, ayyyli- metetyyliamino-, eetteröidyn merkaptamino-, 2-asyyllialem-

pialk-1-enyyliamino- tai silyyliaminoryhmän muodossa tai atsidoryhmänä.

Vastaavassa asyyliaminoryhmässä asyyli on esimerkiksi
 5 orgaanisen karboksyylihapon, jossa on esim. korkeintaan
 18 hiiliatomia, erityisesti mahdollisesti esim. halogee-
 nilla tai aryyllillä substituoidun alempialkaanikarbok-
 syylihapon tai mahdollisesti esim. halogeenilla, alempi-
 alkoksilla tai nitrolla substituoitun bentsoehapon tai
 10 mieluimmin hiilihappopuoliesterin tähde. Tällaisia asyy-
 liryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanoyyli, kuten formyy-
 li, asetyyli, propionyyli tai pivaloyyli, halogeenialem-
 pialkanoyyli, esim. 2-halogeeniasetyyli, kuten 2-kloori-,
 2-bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-trifluori- tai 2,2,2-trikloori-
 15 asetyyli, mahdollisesti esim. halogeenilla, alempialkok-
 silla tai nitrolla substituoitu bentsoyyli, esim. bentso-
 yyli, 4-klooribentsoyyli, 4-metoksibentsoyyli tai 4-nit-
 robentsoyyli, tai alempialkyyliitähteen 1-asemassa haarau-
 tunut tai 1- tai 2-asemassa sopivasti substituoitu alem-
 20 pialkoksikarbonyyli, esimerkiksi tert.-alempialkoksikar-
 bonyyli, kuten tert.-butoksikarbonyyli, aryylietoksi-
 karbonyyli, jossa on yksi tai kaksi aryyliitähdettä, jotka
 tarkoittavat mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, esim.
 tert.-alempialkyyllillä, kuten tert.-butyyllillä, alempial-
 25 koksilla, kuten metoksilla, hydroksilla, halogeenilla,
 kuten kloorilla, ja/tai nitrolla mono- tai polysubstitu-
 oitua fenyyliä, esim. bentsyylioksikarbonyyli, mahdolli-
 sesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, kuten 4-nit-
 robentsyylioksikarbonyyli, difenyylietoksikarbonyyli,
 30 fluorenyylietoksikarbonyyli tai substituoitu difenyyli-
 etoksikarbonyyli, kuten di-(4-metoksifenyyli)etoksikar-
 bonyyli, aroyylietoksikarbonyyli, jossa aroyyliryhmä
 tarkoittaa mieluimmin mahdollisesti esim. halogeenilla,
 kuten bromilla, substituotua bentsoyyliä, esim. fen-
 35 asyylioksikarbonyyli, 2-halogeenialemppialkoksikarbonyyli,
 esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-bromimetoksi-
 karbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, 2-(trisubstituoitu

5

10

15

25

35

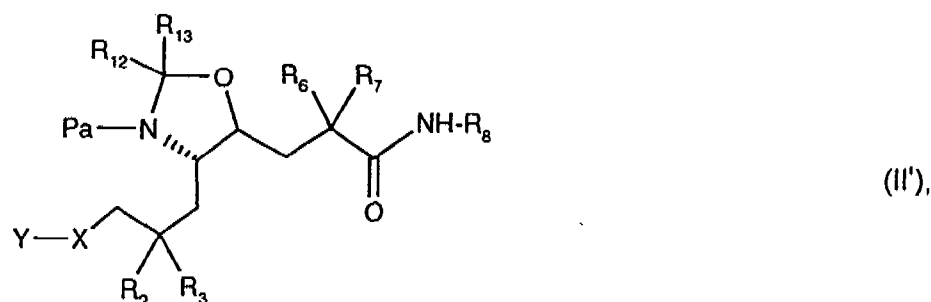
anionit, esim. kloori- tai bromianioni tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten p-tolueenisulfonihapon, anionit.

Edullisia aminosuojaryhmiä ovat hiilihappopuoliestereiden
 5 asyyliähteet, erityisesti tert.-butoksikarbonyyli tai
 fluorenyylimetoksikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu
 bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbo-
 nyyli, difenyylimetoksikarbonyyli, 2-halogeenialempi-
 al-
 10 koksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli,
 myös trityyli tai formyyl.

Hydroksiryhmä voi olla suojattu esimerkiksi asyyli-ryhmäl-
 lä, esim. halogeenilla, kuten kloorilla, substituoitulla
 alempialkanoyylillä, esim. 2,2-diklooriasetyylillä, tai
 15 erityisesti suojatuille aminoryhmille mainitulla hiili-
 happopuoliesterin asyyliähteellä. Edullinen hydroksisuo-
 jaryhmä on esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli,
 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, difenyylimetoksikarbonyy-
 li tai trityyli. Hydroksiryhmä voi olla suojattu myös
 20 trialempialkyyilisilyylillä, esim. trimetyylisilyylillä,
 tri-isopropyylisilyylillä tai dimetyyli-tert.-butyyli-
 silyylillä, helposti poislokaistavissa olevalla eette-
 röivällä ryhmällä, esim. alkyyli-ryhmällä, kuten tert.-
 alempialkyyylillä, esim. tert.-butyyylillä, oksa- tai tia-
 25 alifaattisella tai -sykloalifaattisella, erityisesti 2-
 oksa- tai 2-tia-alifaattisella tai -sykloalifaattisella
 hiilivetytähteellä, esimerkiksi 1-alempialkoksialempi-
 al-
 kyyylillä tai 1-alempialkyyli-
 30 tioalempialkyyylillä, esim.
 metoksimetyylillä, 1-metoksietyylillä, 1-etoksietyylillä,
 metyyli-
 35 metyyli-
 tioetyylillä, tai 2-oxa- tai 2-tiasykloalkyyylillä, jossa
 on 5-7 rengasatomia, esim. 2-tetrahydrofuryylillä tai 2-
 tetrahydropyranyylillä, tai vastaavalla tia-analogilla,
 sekä 1-fenyylialempi-
 al-
 kyyylillä, esim. bentsyyylillä, dife-
 35 nyylimetyylillä tai trityylillä, jolloin fenyyliähteet
 voivat olla substituoituja esimerkiksi halogeenilla,

esim. kloorilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla, ja/ tai nitrolla.

Kaksi yhdessä molekyylissä esiintyvää, erityisesti vierekkäistä hydroksiryhmää tai vierekkäiset hydroksi- ja aminoryhmä voivat olla suojatut esimerkiksi kaksiarvoisilla suojaryhmillä, kuten mieluimmin joko yhdellä tai kahdella alkyylitähteellä substituoidulla metyleeniryhmällä. Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa vierekkäiset hydroksi- ja aminoryhmät on väliaikaisesti suojattu kaksiarvoisella suojaryhmällä, ovat mieluimmin kaavan II' mukaisia



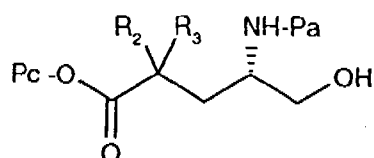
jossa kaavassa Y, X, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ ja R₈ tarkoittavat samaa kuin edellä, Pa on jokin edellä mainittu aminosuojaryhmä ja ryhmä >C(R₁₂)(R₁₃) tarkoittaa karbonyyliä tai erityisesti substituomatonta tai substituoitua alkyliideeniä, kuten alempialkylideeniä, esim. isopropylideeniä, sykloalkylideeniä, esim. sykloheksylideeniä, karbonyyli-ryhmää tai bentsylideeniä.

Lähtöaineet menetelmän a) suorittamiseksi voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Niinpä voidaan kaavan II mukaiset yhdisteet valmistaa siten, että kaavan IIa mukaisessa yhdisteessä

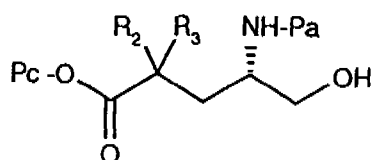


jossa Pc tarkoittaa karboksisuojarahmää ja Pa yksiarvoista aminosuojarahmää ja R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, vapaa karboksiryhmä pelkistetään hydroksime-
tyyliksi, saatu kaavan IIb mukainen yhdiste



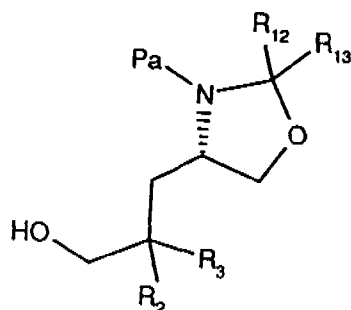
(IIb)

saatetaan reagoimaan edellä mainitun reagenssin kanssa, joka sisältäessään kaksiarvoisen suojarahman, johtaa kaavan IIc mukaiseen yhdisteeseen



(IIc),

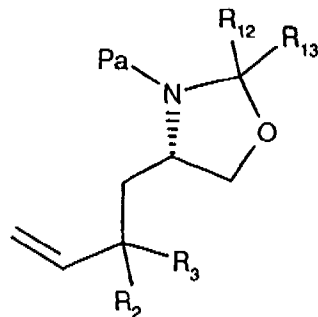
jossa R_{12} ja R_{13} tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alkyyliä, erityisesti alempialkyyliä, esim. metyyliä, tai ne yhdessä tarkoittavat oksoa, näin saadussa yhdisteessä, mikäli R_2 ja R_3 tarkoittavat vetyä, vety haluttaessa korvataan edellä mainituilla tähteillä R_2 ja/tai R_3 , jotka tarkoittavat muuta kuin vetyä, suojattu karboksiryhmä pelkistyy, kun suojarahma Po lohkaistaan hydroksimetyyliksi, näin saatu kaavan IIId mukainen yhdiste



(IIId),

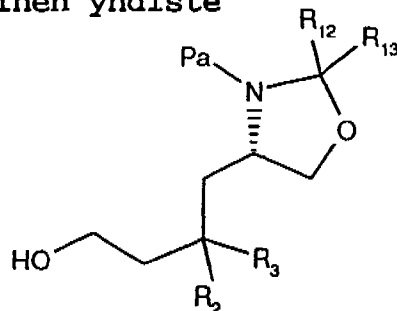
jossa tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan vastaavaksi aldehydiksi, joka saatetaan reagoimaan rea-

genssin kanssa, joka korvaa aldehydiryhmän happiatomin metyleeniryhmällä, saadaan kaavan IIe mukainen yhdiste



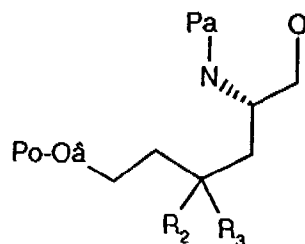
(IIe),

jossa tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä, joka Markovnikov'in säännön mukaisesti hydrataan, saadaan kaavan II f mukainen yhdiste



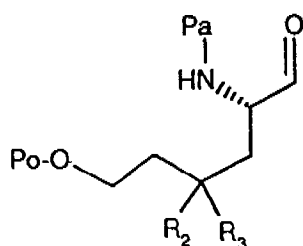
(II f),

jossa tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä, joka saate-
taan reagoimaan hydroksisuojarahmian Po liittävä reagens-
sin kanssa, kaksiarvoinen suojarahma, joka yhdistää vie-
rekkäiset hydroksi- ja aminofunktiot, lohkaistaan pois,
saadaan kaavan IIg mukainen yhdiste



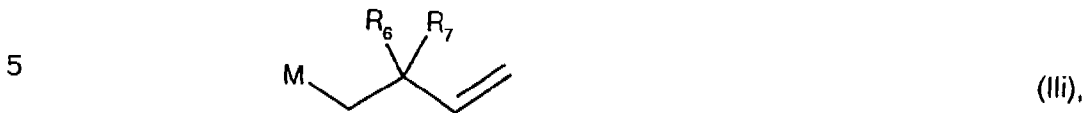
(IIg)

jossa tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä, joka hape-
tetaan vastaavaksi aldehydiksi, kaavan IIh mukainen al-
dehydi

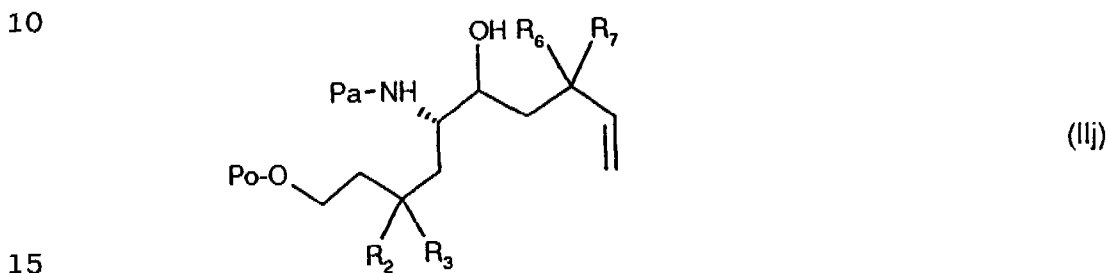


(IIh),

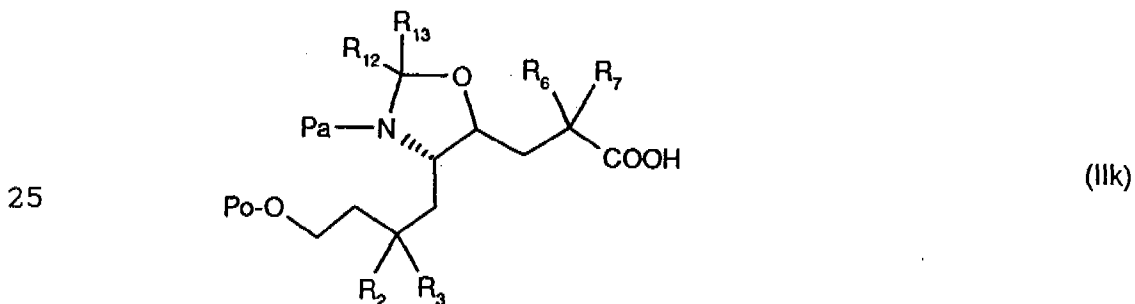
jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



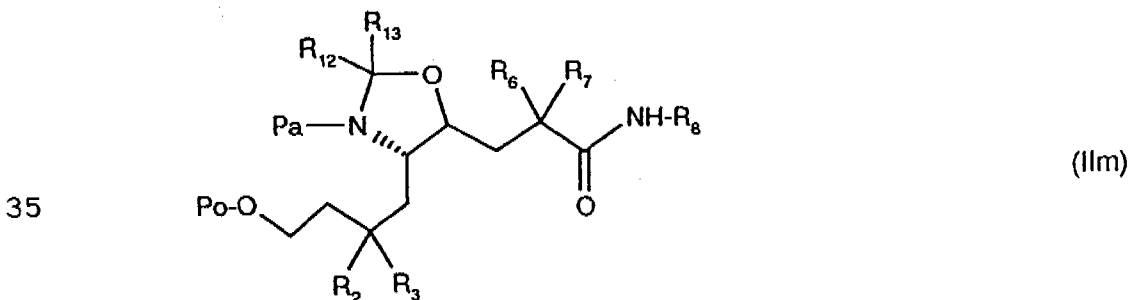
jossa M tarkoittaa metallista tähdettä, esimerkiksi halogeenimagnesiumryhmää, jolloin saadaan vastaava kaavan IIj mukainen yhdiste



tämä yhdiste suojataan kaavan >C(R₁₂)(R₁₃) mukaisella kaksiarvoisella suojaryhmällä, pääteasemassa oleva vinyyliryhmä hapetetaan esimerkiksi Ru-III-kloridi/kaliummeta-perjodaatilla tai kaliumpermanganaatilla karboksiksi, jolloin saadaan kaavan IIk mukainen happo

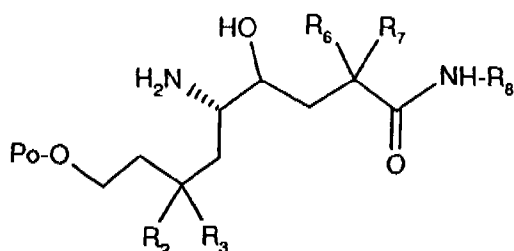


joka sen jälkeen reaktiolla kaavan V mukaisen amiinin kanssa muutetaan vastaavaksi kaavan IIm mukaiseksi väli-
tuotteeksi



Tämä vaihe tarjoaa myös hyvän mahdollisuuden pääketjun
 oksifunktion sisältävän C-atomin konfiguraation muuttami-
 seksi. Tätä varten kaavan $>C(R_{12})(R_{13})$ mukainen kaksiarvoi-
 nen suojaryhmä ja aminosuojaryhmä Pa poistetaan, saatu
 5 kaavan II'm mukainen yhdiste

10

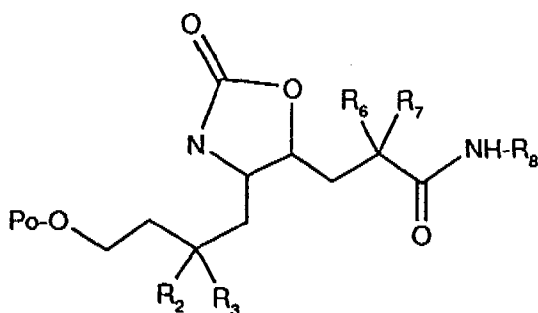


(II'm)

15

ensin N-substituoidaan aminoryhmässä hiilihapon puolies-
 teristä johdetulla asyyliiryhmällä, esimerkiksi bentsyyli-
 oksikarbonyylillä, jonka jälkeen olosuhteissa, jotka
 muuttavat hydroksiryhmän väliaikaisesti nukleofugiseksi
 poistoryhmäksi, kuten klooriksi, esim. tionyylikloridin
 läsnäollessa, invertoidaan ennen hydroksiryhmän sisältä-
 nyt C-atomi syklisoimalla vastaavaksi oksatsolidinoniyh-
 disteeksi, jonka kaava on II''m

25



(II''m)

30

ja lopuksi muodostetaan kaavan IIm mukainen välituote,
 jolla on haluttu stereotaksia, liittämällä uudestaan ami-
 nosuojaryhmä Pa.

35

Kaavan II' mukaisten lähtöaineiden saamiseksi, joissa Y
 on vapaa tai reaktiokykyinen, funktionaalisesti muunnettu
 hydroksi ja X on metyleeni, kaavan IIm mukaisessa väli-
 tuotteessa suojaryhmä Po lohkaistaan pois ja vapautettu

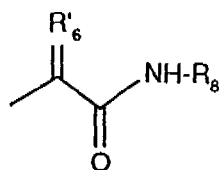
pääteasemassa oleva hydroksiryhmä muutetaan haluttaessa reaktiokykyiseksi, funktionaalisesti muunnetuksi. Mikäli Y:n luonne huomioiden on mahdollista, kaksiarvoisen suojaryhmän $>C(R_{12})(R_{13})$ sekä aminosuojaryhmän Pa myöhemmin tapahtuvalla poislohkaisulla voidaan saada vastaava kaavan II mukainen yhdiste.

Kaavan II mukaisten lähtöaineiden saamiseksi, joissa fragmentti Y-X- on vapaa tai funktionaalisesti muunnettu karboksi, kaavan IIm mukaisessa välituotteessa ensin suojaryhmä Po lohkaistaan pois, vapautettu hydroksiyhdiste hapetetaan karboksiksi, karboksiryhmä haluttaessa muunnetaan funktionaalisesti. Mikäli Y:n luonne huomioiden on mahdollista, kaksiarvoisen suojaryhmän $>C(R_{12})(R_{13})$ sekä aminosuojaryhmän Pa myöhemmin tapahtuvalla poislohkaisulla voidaan saada vastaava kaavan II mukainen yhdiste.

Haluttaessa voidaan myöhemmin kulloinkin reaktiolla vastaavan kaavan R_4 -S mukaisen yhdisteen kanssa, jossa S on poistoryhmä tai hydroksifunktio, kulloinkin liittää vedystä eroava tähde R_4 ja/tai asyloivalla reagenssilla voidaan asyloida hydroksi R_5 .

Edellä kuvatun reaktiosarjan loppuyhdisteille on olemassa joitakin edullisia valmistustapoja.

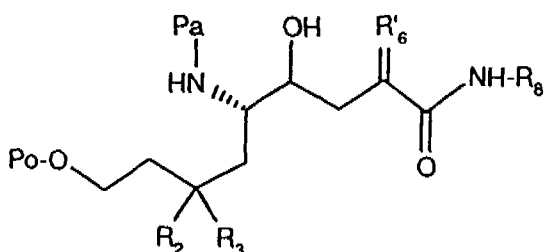
Niinpä voidaan kaavan IIm mukaisten yhdisteiden, joissa R_6 tarkoittaa alkyyliä tai sykloalkyyliä ja R_7 tarkoittaa vetyä, jolloin muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi kaavan IIh mukainen aldehydi saattaa reagoimaan kaavan IIn mukaisen amidin kanssa



(IIn),

- 5 jossa R'_6 tarkoittaa alkylideeniä tai sykloalkylideeniä ja R_8 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatu kaavan IIo mukainen yhdiste

10

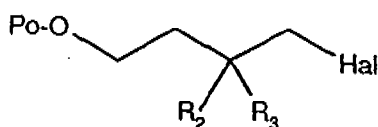


(IIo)

- erotetaan haluttaessa stereoisomeereiksi hydroksiryhmän
 15 sisältävän C-atomin suhteen, lopuksi kaavan $>C=R'_6$ mukainen ryhmä pelkistetään halutuksi kaavan $>CH-R_6$ mukaiseksi ryhmäksi, jolloin pelkistys suoritetaan edullisesti stereoselektiivisesti kaavan $>CH-R_6$ mukaisen ryhmän sisältävän C-atomin suhteen, sen jälkeen hydroksi- ja aminoryhmä
 20 suojataan kaavan $>C(R_{12})(R_{13})$ mukaisella kaksiarvoisella suojaryhmällä, jolloin saadaan vastaava kaavan II'm mukainen yhdiste, jossa tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä.

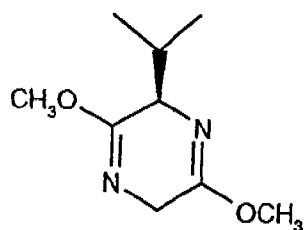
- 25 Myös kaavan IIh mukaiset välituotteet, joissa ainakin toinen tähteistä R_2 ja R_3 on eri kuin vety, voidaan saada edullisesti myös lähtemällä vastaavista kaavan IIp mukaisista yhdisteistä

30



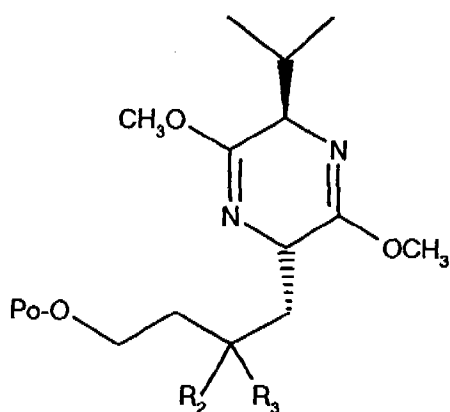
(IIp)

- reaktiolla tavallisesti suojattujen aminohappojohdannais-
 ten muodostamiseksi käytetyn kiraalisen tai akiraalisen,
 35 nukleofiilisen synteesirakenneyksikön kanssa, esimerkiksi kaavan IIq mukaisen yhdisteen kanssa



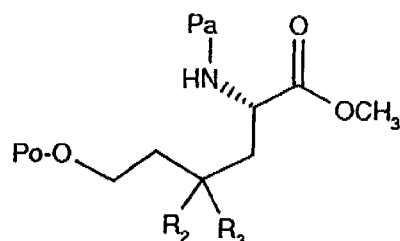
(IIq)

- 5 metalliemäksen, esim. butyyllilitiumin, läsnäollessa edullisesti tetrahydrofuraanissa, saadun kaavan IIr mukaisen yhdisteen hydrolyysi



(IIr),

10 suoritetaan ennen yksiarvoisen aminosuojaryhmän Pa liittämistä ja näin saadussa kaavan IIs mukaisessa välituot-
teessa



(IIs)

25 muodostunut metoksikarbonyyliryhmä pelkistetään formyyliksi.

- 30 Kaavan I Ia mukaisissa yhdisteissä karboksisuojaryhmänä toimii erityisesti jokin edellä mainittu alempialkoksi-ryhmä, esim. metoksi, etoksi tai tert.-butyylioksi. Ami-
nosuojaryhmän Pa liittäminen tapahtuu kuten edellä kuvattiin, erityisesti reaktiolla alempialkoksikarbonyyliyh-
disteen, kuten dialempialkoksidikarbonaatin, esim. di-
35 tert.-butyylidikarbonaatin, kanssa edullisesti vesipitoisessa liuottimessa, mahdollisesti vesiliukoisessa orgaa-

nisessa liuottimessa, kuten syklisissä eettereissä, esim. dioksaanissa, ja emästä, esimerkiksi heikkoa emästä, kuten alkalimetallivetykarbonaattia, esim. natriumbikarbonaattia, lisätään lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta 100 °C:seen, edullisesti noin huoneen lämpötilassa. Pelkistys kaavan IIc mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuu inerteissä orgaanisissa liuottimissa, esim. eettereissä, kuten tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti pelkistettävän karboksiryhmän aktivoinnin jälkeen, kuten menetelmässä a) kuvataan, esim. karboksyylihiappohydratsidina, kuten karboksyylihiappokloridina, sopivalla pelkistysaineella, esim. kompleksisilla hydrideillä, kuten litiumboorihydridillä, lämpötiloissa, jotka ovat -50 °C:sta 50 °C:seen, mieluiten -30 °C:sta 20 °C:seen.

Kaavan IIb tai IIj mukaisten yhdisteiden reaktio kaksiarvoisten suojaryhmien liittämiseksi ja kaavan IIc tai IIk mukaisten yhdisteiden saamiseksi tapahtuu, kuten edellä on kuvattu vastaavien suojaryhmien liittämiseksi, edullisesti inerteissä liuottimissa, kuten halogeenialkaaneissa, esim. dikloorimetaanissa, käyttäen sopivia reagensseja, erityisesti enolieettereitä, kuten alempialkyylioksialempi-alkeeneja, esim. isopropenyylimetyylieetteriä, lämpötiloissa, jotka ovat -50 °C:sta 50 °C:seen, erityisesti -10 °C:sta 40 °C:seen.

Kaavan IIc mukaisten yhdisteiden reaktio tähteiden R_2 ja/tai R_3 liittämiseksi, niiden ollessa eri kuin vety, tapahtuu käyttäen reagensseja, jotka voivat lohkaista pois vetyatomin R_2 ja R_3 protoneina karbanionin muodotessa, tällaisia ovat vahvat emäkset, esim. heksa-alempialkyyli-, kuten heksametyylidisilatsaani ja/tai alempialkyyli-, kuten butyyllilitium, orgaanisissa liuottimissa, kuten eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa, ja/tai hiilivedyissä, kuten heksaanissa, liittäen tähteet R_2 ja R_3 yhdisteinä, joissa on hyvät poistoryhmät, erityisesti halogenidit, esim. alempialkyylihalogenidit, kuten metyy-

lijodidi, lämpötiloissa, jotka ovat -100 °C:sta 50 °C:seen, mieluummin -80 °C:sta 20 °C:seen.

5 Pc:llä suojatun karboksiryhmän pelkistys, suojaryhmän poislohkaisussa kaavan IId mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, tapahtuu sopivilla pelkistysaineilla, erityisesti hydrausaineilla, kuten kompleksisilla hydrideilla, esim. litiumaluminiumhydridillä, inerteissä liuottimissa, kuten eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa, lämpötiloissa, jotka ovat -50 °C:sta 50 °C:seen, erityisesti -20 °C:sta 30 °C:seen.

Hydroksimetyyliryhmän hapetus kaavan IId mukaisissa yhdisteissä formyyliksi tapahtuu esimerkiksi reaktiolla 15 lievien hapetusaineiden kanssa, jotka mahdollistavat hydroksifunktion reaktion aldehydifunktioksi, esim. kun hydroksifunktio on muutettu, esimerkiksi happohalogenidilla halogenidiksi, kuten oksalyylikloridilla esim. kloridiksi, dialempialkyylisulfoksidien, esim. dimetyylisulfoksidin, 20 kanssa inerteissä liuottimissa, esim. metyleenikloridissa, lämpötiloissa, jotka ovat -100 °C:sta 50 °C:seen, mieluummin -80 °C:sta 20 °C:seen.

Formyyliiryhmän muuttamiseksi vinyyliksi kaavan IIe mukaisen välituotteen valmistamiseksi, käytetään reagensseja, jotka voidaan lohkaista pois vastaavista yhdisteistä, jotka voivat liittää metyleeniryhmän, protoneja vastaavan ylidin, esim. metyyliatriaryylifosfoniumsuolan, kuten metyyli trifenyyli fosfoniumsuolan, muodostuessa esimerkiksi 30 vahvoja emäksiä, esim. heksa-alempialkyyli-, kuten heksametyylidisilatsaania ja/tai alempialkyyli-, kuten butyyli litiumia, orgaanisissa liuottimissa, kuten eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa, ja/tai hiilivedyissä, kuten heksaanissa, lämpötiloissa, jotka ovat -80 °C:sta 100 °C:seen, mieluummin -50 °C:sta 50 °C:seen.

- Kaavan IIe mukaisten yhdisteiden hydratointi Markovnikovin säännön mukaisesti tapahtuu erityisesti hydroboratoinnalla, esimerkiksi diboraanilla, joka synnytetään *in situ*, tai mieluummin boraani-dimetyylisulfidi-kompleksilla orgaanisissa liuottimissa, kuten eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa, lämpötiloissa, jotka ovat $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, ja lopuksi muodostunut booriyhdiste hydrolysoidaan lisäämällä orgaanisen liuottimen, kuten eetterin, vesipitoista liuosta, esim. tetrahydrofuraania vedessä, mahdollisesti samalla lisätään emästä, kuten emäsliuosta, esim. alkalimetallihydroksidia, kuten natriumhydroksidia, ja vetyperoksidia lämpötiloissa, jotka ovat $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, mieluummin $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen.
- Hydroksisuojarahmian liittäminen kaavan II f mukaisiin yhdisteisiin tapahtuu kuten edellä on kuvattu, erityisesti bentsyloimalla, esim. bentsyylibromidilla, tai käyttämällä trialempialkyylikloorisilaania, kuten tri-isopropyylikloorisilaania, inerteissä liuottimissa, esim. metyleenikloridissa, emästen, esim. imidatsolin, ja/tai katalyyttien, kuten dimetyyliaminopyridiinin, läsnäollessa lämpötiloissa, jotka ovat noin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen.
- Kaksiarvoisen suojarahmian poislohkaisu kaavan II f mukaisista yhdisteistä tapahtuu esimerkiksi jokin jäljempänä suojarahmien poislohkaisuiseksi esitetyn menetelmän mukaan, erityisesti orgaanisten emästen ja happojen suolojen, kuten pyridinium-p-tolueenisulfonaatin, läsnäollessa polaarisisissa orgaanisissa liuottimissa, kuten alkoholeissa, esim. metanolissa, lämpötiloissa, jotka ovat $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen.
- Vapaan hydroksiryhmän hapetus kaavan II g mukaisissa yhdisteissä tapahtuu esimerkiksi kuten edellä on esitetty kaavan II d mukaisille yhdisteille.

Kaavan IIo mukaisten yhdisteiden valmistus kaavan IIh ja IIIn mukaisten yhdisteiden reaktiolla tapahtuu erityisesti vahvojen emästen, kuten metallialkeenien, esimerkiksi alempialkyylialkalimetalliyhdisteiden, esim. butyyllitiumin, läsnäollessa käyttäen mukana sopivia Lewis-happoja, kuten kloorititaanitri-isopropyylioksidia, ja orgaanisissa liuottimissa, kuten hiilivedyissä, esim. heksaanissa, lämpötiloissa, jotka ovat $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, jolloin kaavan IIIn mukainen yhdiste deprotonoituu.

Lopuksi tapahtuu kaavan IIo mukaisen välituotteen pelkistys, erityisesti hydraamalla, mieluummin katalyyttisesti herätetyllä vedyllä metalli-, esimerkiksi jalometalli-, kuten palladiumkatalyytin, esim. palladiumhiilen, läsnäollessa inerteissä liuottimissa, esim. eettereissä, kuten tetrahydrofuraanissa, lämpötiloissa, jotka ovat $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, mahdollisesti korotetussa paineessa. Hydraus voidaan suorittaa edullisesti stereoselektiivisesti sopivan, optisesti aktiivisen jalometalli-ligandi-kompleksin läsnäollessa. Tällaisia katalyyttejä ovat erityisesti ruteniumin tai ruteniumsuolojen, kuten Ru-II-halogenidien, kuten $\text{RuCl}_2:n$, $\text{Ru}_2\text{Cl}_4:n$ tai $\text{RuHCl}:n$, mahdollisesti halogenoitujen Ru-II-alempialkanoylaattien, kuten $\text{Ru}(\text{OAc})_2:n$ tai $\text{Ru}(\text{OOC}-\text{CF}_3)_2:n$, kompleksit (S)-bis(2,2'-difenyylifosfino)-1,1'-binaftyylin (S-BINAP) tai sen johdannaisten, jotka fenyylin sijasta sisältävät substituoidun fenyyliähteen, kuten p-toluyylin tai p-metoksifenyylin, kanssa, myös ruteniumkompleksit (S)-bis(2,2'-difenyylifosfino)-5,5'-dimetyylidifenyylin ja vastaavien kanssa. Hydrattaessa tällaisilla komplekseilla työskennellään mieluummin alkoholeissa, kuten alempialkanoleissa, tai alkyylihalogenideissa, kuten metyleenikloridissa, paineissa, jotka ovat noin 1-100 baaria, mieluummin 20-30 baaria, ja lämpötila-alue on noin $10\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, mieluummin $15\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen. Erityisesti on mainittava esim. bis[(S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli](trietyyliamino)diruteniumtetrakloridi.

Kaavan IIo mukaisten yhdisteiden reaktio reagenssin kanssa kaksiarvoisen suojaryhmän liittämiseksi tapahtuu analogisesti kaavan IIc mukaisten yhdisteiden reaktion kanssa tai mieluummin käyttämällä dialempialkyyliketonien, kuten asetonin, dialempialkyyliketaaleja, esim. dimetoksisipropaania, inerteissä liuottimissa, kuten metyleenikloridissa, happojen, kuten *p*-tolueenisulfonihapon, läsnäollessa lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta 50 °C:seen. Hydroksisuojaryhmän Po poislohkaisu tapahtuu esimerkiksi edellä mainituissa olosuhteissa, edullisesti käyttäen ammoniumfluoridijohdannaisia, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluorideja, esim. tetrabutyyliammoniumfluoridia, inerteissä liuottimissa, esim. metyleenikloridissa, lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta 50 °C:seen, tai hydraamalla.

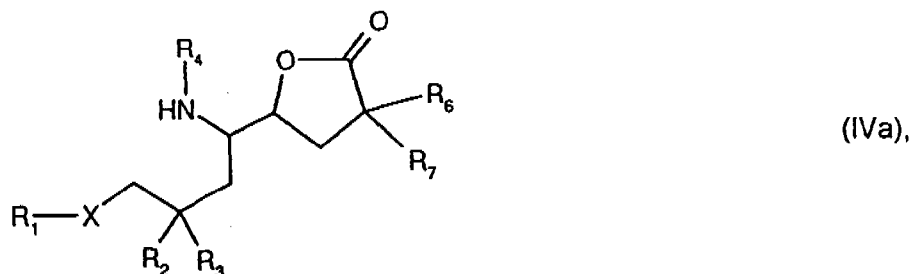
Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Esimerkiksi kaavan III mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät heterosyklyyli $R_1:n$, voidaan valmistaa siten, että tyydyttymättömät kondensoimattomat tai kondensoidut, substituomattomat tai edellä esitetyllä tavalla substituidut heterosyklyylitähteet tyydytetään osittain tai täysin reaktiolla pelkistysaineiden kanssa, kuten vedyllä hydrauskatalyyttien läsnäollessa, jolloin osittain tai täysin tyydyttyneiden heterosyklien typpi-atomi, jonka pitäisi reagoida kondensaatiossa kaavan II mukaisten tähteiden kanssa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, ja mahdollisesti muut funktionaaliset ryhmät suojataan saattamalla yhdiste reagoimaan suojaryhmät liittävien reagenssien kanssa tai ne ovat suojattuja, ja saadut yhdisteet, mikäli ne sisältävät karboksiryhmiä substituentteina, saatetaan reagoimaan reagenssien kanssa, jotka a) esteröivät karboksiryhmät vastaaviksi karboksyylihappoesteereiksi ja/tai b) amidoivat karboksiryhmät vastaaviksi substituomattomiksi tai substituoiduiksi karbamoyyliryh-

miksi ja/tai c) pelkistävät karboksiryhmät formyyli-
 miksi tai hydroksimetyyli-ryhmiksi, jotka mahdollisesti
 hapettavilla reagensseilla saatetaan reagoimaan formyyli-
 ryhmiksi, jonka jälkeen saadut yhdisteet, joissa on for-
 myyli-ryhmiä, alkyloidaan metallialkyyleillä ja muodostu-
 neet hydroksialkyyliyhdisteet pelkistetään, jonka jälkeen
 ne hapetetaan vastaaviksi karboksialkyyliyhdisteiksi tai
 suoraan vastaaviksi karboksialkyyliyhdisteiksi, jonka
 jälkeen mahdollisesti kaksoissidokset pelkistetään.

Kaavan IV mukaisten yhdisteiden kondensaatio kaavan V
 mukaisten yhdisteiden kanssa menetelmämuunnoksen b) mu-
 kaisesti sekä esi- että jälkikäsitteily suoritetaan koh-
 dassa a) annetulla tavalla, käyttäen siinä kuvattuja asy-
 lointiaineina käyttökelpoisia, reaktiokykyisiä karboksyy-
 lihappojohdannaisia vastaavia yhdisteitä, siinä kuvattua
 kondensaatiota amidisidoksen valmistamiseksi ja siinä ku-
 vattuja suojaryhmiä ja menetelmää suojaryhmien poisloh-
 kaiseksi, mikäli ne eivät ole kaavan I mukaisen halutun
 lopputuotteen osia.

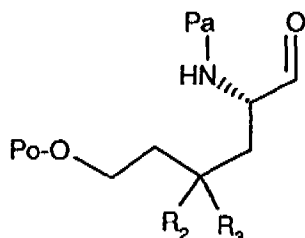
Tämän menetelmän erityistä muunnosta käytetään sellaisten
 kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_5 tarkoittaa hyd-
 roksia ja muut tähteet tarkoittavat samaa kuin edellä,
 valmistamiseksi. Tässä aktivoituina estereinä kaavan IV
 mukaisten yhdisteiden sisäiset esterit (γ -laktonit), joi-
 den kaava IVa on



saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisten yhdisteiden kans-
 sa, jolloin reaktiokomponenteissa esiintyvät vapaat funk-
 tionaaliset ryhmät, lukuun ottamatta reaktioon osallistu-
 via ryhmiä, ovat mahdollisesti, kuten edellä on esitetty,

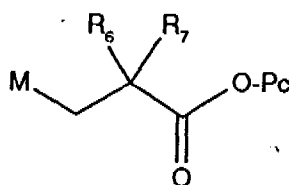
suojatussa muodossa ja esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois, kuten edellä esitettiin. Kondensaatio amidisidoksen muodostamiseksi tapahtuu menetelmämuunnoksen a) mukaisissa sopivissa olosuhteissa. Erityisesti kaavan IVa mukainen γ -laktoni voidaan saattaa reagoimaan kaavan V mukaisen primaarisen amiinin kanssa ilman liuotinta tai polaarisen liuottimen, esim. alempialkoholien, kuten metanolin tai etanolin, polaarisen eetterin, kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin, nitriliin, kuten asetonitriliin, amidin, kuten dimetyyliformamidin, N,N-dimetyyliasetamidin, N-metyylipyrrolidonin tai heksametyylifosforihappotriamidin, karbamidin, esim. N,N'-dimetyyli-N,N'-propeenikarbamidin, alempialkoksiaalempialkanolin, esim. dieteeniglykolimonometyylietterin, läsnäollessa dimetyylisulfoksidissa tai mainittujen liuottimien seoksessa tai yhden tai useamman mainitun liuottimen ja veden seoksessa lämpötiloissa, jotka ovat $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $100\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, edullisesti $20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, jolloin suojaryhmiä koskee se, mitä edellä on esitetty.

Lähtöaineet menetelmämuunnokseen b) voidaan valmistaa siinänsä tunnetuilla menetelmillä, erityisesti analogisesti edellä, kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kuvattuilla tavoilla, esimerkiksi siten, että kaavan IIh mukainen aldehydi



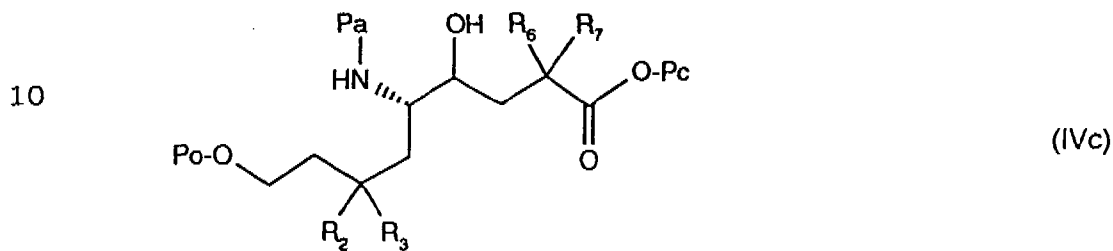
(IIh),

jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan metalliorganisen kaavan IVb mukaisen yhdisteen kanssa

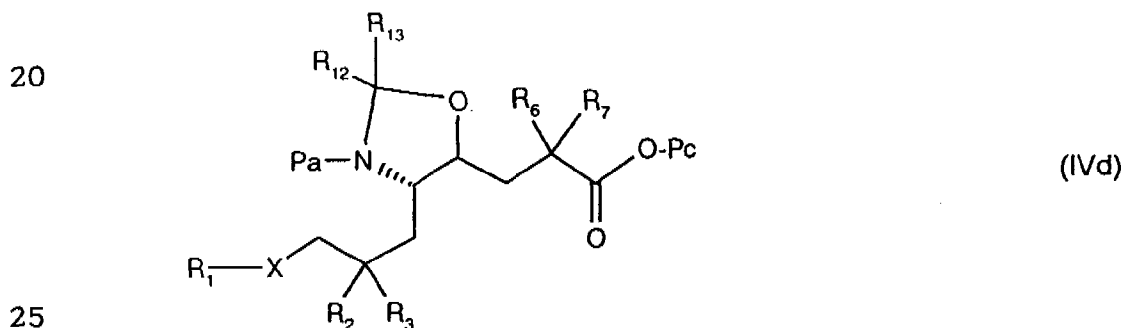


(IVb),

jossa M tarkoittaa metallista tähdettä, esimerkiksi halogeenisinkkiryhmää ja Pc tarkoittaa jotain menetelmämuunnoksessa a) mainittua karboksisuojaryhmää, sopivan Lewis-hapon läsnäollessa vastaavaksi kaavan IVc mukaiseksi yhdisteeksi



tämä yhdiste, kuten menetelmämuunnoksessa a) kuvattiin suojataan kaksiarvoisella suojaryhmällä, ryhmä Po-O-CH₂- muutetaan kaavan R₁-X- mukaiseksi tähteeksi ja saadusta kaavan IVd mukaisesta yhdisteestä



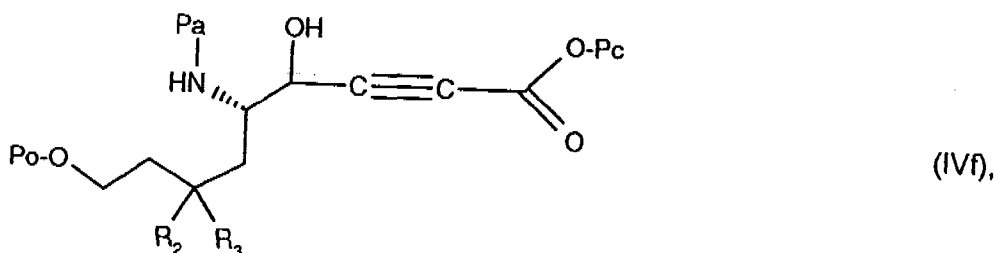
lohkaistaan suojaryhmät >C(R₁₂)(R₁₃) ja Pc pois.

Kaavan IVa mukaiset edulliset lähtöaineet voidaan valmistaa kaavan IVc mukaisista välituotteista molekyylinsisäisellä kondensaatiolla lohkaisemalla pois suojaryhmä Pc, esimerkiksi happokäsittelyllä, esim. etikkahapolla toluenissa.

35 Edullinen on kuitenkin kaavan IIh mukaisen aldehydin reaktio kaavan IVe mukaisen metalliorganisen yhdisteen kanssa



jossa M tarkoittaa metallista tähdettä, esim. litiumia,
 ja Pc tarkoittaa jotain menetelmämuunnoksessa a) mainit-
 tua karboksisuojaryhmää, tarvittaessa mukana käytetään
 Lewis-happoa, kuten sinkkikloridia, vastaavaksi kaavan
 IVf mukaiseksi yhdisteeksi



joka hydraamalla täysin kolmoissidos sopivan katalyytin,
 esim. platina/hiili-katalyytin, läsnäollessa esimerkiksi
 normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen
 lohkaisemalla pois Pc-suojaryhmä, erityisesti edellä esi-
 tetyllä tavalla, syklistoidaan molekyyllinsisäisesti vas-
 taavaksi kaavan IVa mukaiseksi yhdisteeksi ($\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$). Sen
 jälkeen tähän yhdisteeseen voidaan liittää vedystä eroava
 tähde R_6 ja mahdollisesti R_7 reaktiolla kaavan $\text{R}''-\text{Y}_1$ (IVg)
 mukaisen yhdisteen kanssa ja haluttaessa reaktiolla
 kaavan $\text{R}''_7-\text{Y}_1$ (IVh) mukaisen yhdisteen kanssa, joissa R''_6
 tarkoittaa vedystä eroavaa tähdettä R_6 ja mahdollisesti
 R''_7 tarkoittaa vedystä eroavaa tähdettä R_7 ja Y_1 tarkoi-
 ttaa reaktiokykyistä, funktionaalisesti muunnettua hydrok-
 sia, kuten menetelmämuunnoksessa a) kuvattua, esimerkiksi
 halogeenia tai sulfonyylioksia, kuten alempialkaanisul-
 fonyylioksia, tai mahdollisesti substituoitua bentseeni-
 sulfonyylioksia, edullisesti emäksen, kuten alkalimetallidisilatsidin,
 esim. natriumheksametyylidisilatsidin, läsnäollessa liittää vedystä eroava tähde R_6 ja mahdolli-
 sesti R_7 .

Menetelmämuunoksen c) kaavan VI mukaisessa lähtöaineessa ovat funktionaaliset ryhmät, lukuun ottamatta pelkistettävää ketoryhmää, mahdollisesti suojatut jollain menetelmässä a) mainitulla suojaryhmällä.

5

Tällaisen kaavan VI mukaisen yhdisteen ketoryhmän pelkistykseen sopivat sellaiset pelkistysaineet, jotka pelkistävät menetelmän reaktio-olosuhteissa eristetyn ketoryhmän selektiivisesti tai nopeammin kuin kaavan VI mukaisissa yhdisteissä esiintyvät amidiryhmät.

10

Ensi sijassa mainittavia ovat sopivat boorihydridit, kuten alkalimetalliboorihydridit, erityisesti natrium-, litium- tai natriumsyanoboorihydridi, tai sopivat alumi-

15

niumhydridit, kuten alkalimetallialempialkyyli-aluminiumhydridit, joissa on tilaa vievät tähteet, esim. litium-tris-tert.-butyyli-aluminiumhydridi.

20

Pelkistys voidaan suorittaa myös vedyllä sopivien raskasmetallikatalyyttien, esim. Raney-nikkelin tai platina- tai palladiumkatalyyttien, esim. platina- tai palladiumaktiivihiilen, läsnäollessa tai Meerwein-Ponndorf-Verleyn mukaan aluminiumalkanolaattien, edullisesti aluminium-2-propanolaatin tai -etanolaatin avulla.

25

Pelkistys voidaan suorittaa edullisesti pelkistysaineen stökiometrisillä määrillä tai tarkoituksen mukaisesti määrättyllä ylimäärällä inertissä liuottimessa lämpötiloissa, jotka ovat -80 °C:sta liuottimen kiehumispisteseen, mieluummin 20 °C:sta 100 °C:seen, tarvittaessa käytetään suojakaasua, esim. typpeä tai argonia. Pelkistysaineen ylimäärä on tarpeellinen erityisesti silloin, kun se reagoi myös liuottimen, esim. proottisen liuottimen protonien, kanssa.

30

35

Natriumboorihydridiä käytettäessä sopivat polaariset, proottiset liuottimet, esim. metanoli, etanoli tai iso-

propanoli, käytettäessä muita pelkistysaineita sopivat menetelmässä a) mainitut polaariset, aproottiset liuottimet, esim. tetrahydrofuraani.

- 5 Edullisia ovat sellaiset pelkistysaineet tai pelkistysmenetelmät, jotka pelkistävät ketoryhmän siten, että hydroksiryhmän sitovaan C-atomiin muodostuu edullinen (S)-konfiguraation.
- 10 Ketoryhmän pelkistys voidaan suorittaa myös entsyymaattisesti käsittelemällä sopivilla mikro-organismeilla, esimerkiksi bakteereilla, hiivoilla tai sienillä, mieluummin lämpötila-alueella, joka on noin 15 °C:sta noin 50 °C:seen, esimerkiksi noin 15 °C:sta noin 25 °C:seen, vesipitoisessa tai vesipitoisessa/orgaanisessa liuoksessa,
- 15 esim. vesipitoisessa etanolissa.

- Menetelmään c) lähtöaineina käytetyt kaavan VI mukaiset 4-ketoamidit voidaan saada esimerkiksi vastaavien kaavan
- 20 I mukaisten hydroksiamidiyhdisteiden lievillä hapetuksilla. Ottaen huomioon ketoamidien mainittu stereoselektiivinen pelkistysmahdollisuus, tämä menetelmämuunnos on erityisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden, joilla on ominainen stereotaksia muodostuneeseen hydroksiryhmään
 - 25 sitoutuvassa C-atomissa, valmistamiseksi.

- Menetelmämuunnoksen d) kaavan VII mukaisessa lähtöaineessa ovat funktionaaliset ryhmät, joiden ei ole tarkoitus osallistua reaktion, suojatut sopivilla kohdassa a) mainituilla suojaryhmillä.
- 30

- Kaavan VII mukaisen yhdisteen olefiinisen kaksoissidoksen hydraamiseksi sopivat sellaiset hydrausaineet, jotka pelkistävät menetelmän reaktio-olosuhteissa kaksoissidoksen
- 35 selektiivisesti ja nopeammin kuin kaavan VII mukaisissa yhdisteissä esiintyvät amidisidokset.

Erityisesti sopivia ovat hydrausaineet, kuten vety, sopivan katalyytin läsnäollessa.

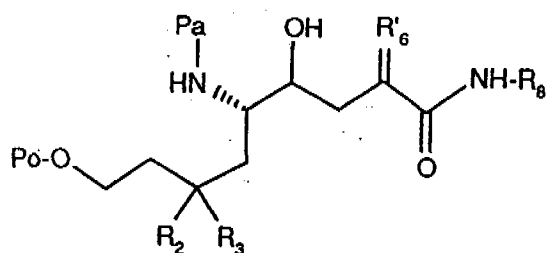
Hydraukseen sopivia katalyyttejä ovat metallit, kuten

- 5 esim. nikkeli, rauta, koboltti tai rutenium, tai jalometallit tai niiden oksidit, kuten palladium tai rodium tai niiden oksidit, mahdollisesti levitettynä sopivalle kantaineelle, kuten bariumsulfaatille, aluminiumoksidille tai aktiivihille, tai runkokatalyytit, kuten esim. Raney-nikkeli, erityisesti kuitenkin homogeeniset tai heterogeeniset, optisesti aktiiviset metalli- tai jalometalli-ligandi-kompleksit, ennen muuta sellaiset, jotka tässä kulloinkin tuottavat halutun konfiguraation ryhmän R_6 sitovalle C-atomille. Sen vuoksi erityisesti sopivia katalyyttejä ovat optisesti aktiiviset jalometalli-ligandikompleksit, esim. edellä mainitut, erityisesti bis[(S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli](trietyyliamino)diruteniumtetrakloridi.

- 20 Tavallisia liuottimia katalyyttiseen hydraukseen ovat polaariset, orgaaniset tai epäorgaaniset liuottimet, esim. vesi, alkoholit, esterit, dioksaani, jääetikka tai näiden liuottimien seokset. Hydraus tapahtuu lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta 250 °C:seen, edullisesti huoneen lämpötilassa noin 100 °C:seen, ja vetypaineet ovat 1-200 baaria.

Lähtöaineet menetelmään d) voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan esimerkiksi siten, että

30 kaavan IIo mukainen yhdiste

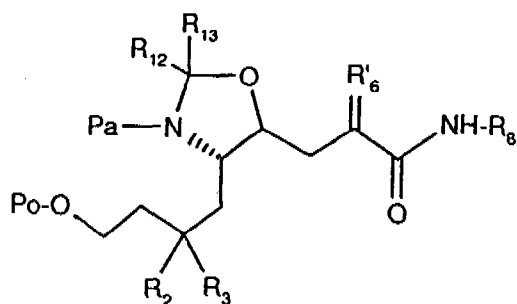


(IIo)

jonka valmistus on kuvattu menetelmämuunnoksessa a), erotetaan haluttaessa hydroksiryhmän sitovan C-atomin suhteen stereoisomeereiksi, hydroksi- ja aminoryhmä suojataan kaksiarvoisella kaavan $>C(R_{12})(R_{13})$ mukaisella suoja-

ryhmällä, saatu kaavan VIIa mukainen yhdiste

10

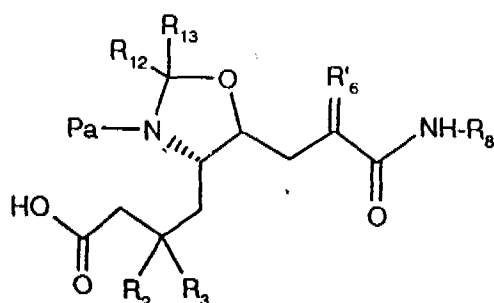


(VIIa)

15

saatetaan reagoimaan reagenssin kanssa, joka lohkaisee pois hydroksisuoja-ryhmän Po, vapautetun hydroksiyhdisteen vapautettu hydroksiryhmä hapetetaan vastaavaksi kaavan VIIb mukaiseksi karboksyylihapoksi

20

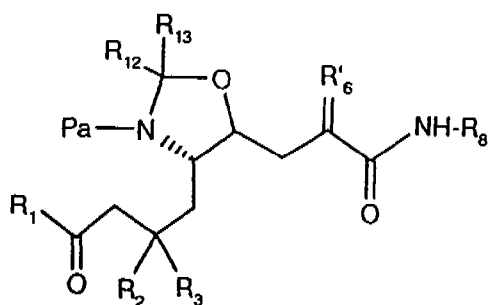


(VIIb)

25

jossa R_2 , R_3 , R'_6 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä, tämä yhdiste amidoidaan kuten menetelmämuunnoksessa a) on esitetty, vastaavaksi kaavan VIIc mukaiseksi diamidihdisteeksi

5



(VIIc)

kaavan $>C(R_{12})(R_{13})$ mukainen kaksiarvoinen suojaryhmä ja aminosuojaryhmä Pa lohkaistaan pois ja haluttaessa reaktiolla kaavan R_4-S mukaisen yhdisteen, jossa S on poistoryhmä tai hydroksifunktio, kanssa liitetään kulloinkin vedystä eroava tähde R_4 ja/tai reaktiolla asyloivan reagenssin kanssa asyloidaan hydroksi R_5 .

15 Menetelmämuunnoksen e) kaavan VIII mukaissa lähtöaineissa ovat funktionaaliset ryhmät, joiden ei ole tarkoitus osallistua reaktioon, suojatut jollain menetelmässä a) mainitulla suojaryhmällä.

20 Tällaisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen atsidoryhmän pelkistykseen sopivat sellaiset pelkistysaineet, jotka pelkistävät menetelmän reaktio-olosuhteissa keto- tai atsidoryhmän selektiivisesti tai nopeammin kuin kaavan VII mukaisissa yhdisteissä esiintyvät amidiryhmät.

25 Ensi sijassa mainittavia ovat sopivat boorihydridit, kuten alkalimetalliboorihydridit, erityisesti natriumboorihydridi, litiumboorihydridi tai natriumsyanoboorihydridi, tai sopivat aluminiumhydridit, kuten alkalimetallialuminiumhydridit, esim. litiumaluminiumhydridi, tai alkalimetallialempialkoksialuminiumhydridit, joissa on tilaa vievät tähteet, esim. litium-tris-tert.-butyyli-aluminiumhydridi.

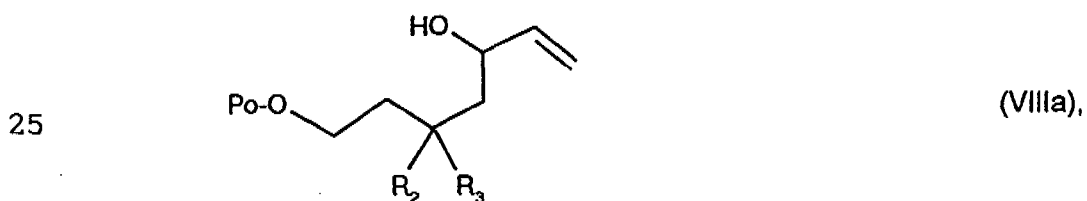
35 Pelkistys voidaan suorittaa myös vedyllä sopivien raskasmetallikatalyyttien, esim. Raney-nikkelin tai platina-

tai palladiumkatalyyttien, esim. platina- tai palladium-aktiivihiilen, läsnäollessa.

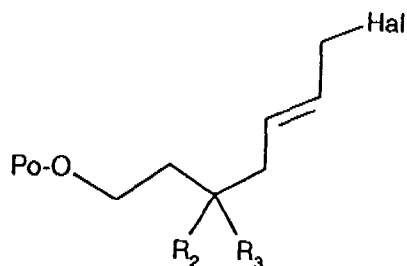
Pelkistys voidaan suorittaa edullisesti pelkistysaineen stökiometrisillä määrillä tai tarkoituksenmukaisesti määrättyllä ylimäärällä inertissä liuottimessa lämpötiloissa, jotka ovat -80°C :sta liuottimen kiehumispisteeseen, mieluummin -20°C :sta 100°C :seen, tarvittaessa käytetään suojakaasua, esim. typpeä tai argonia. Pelkistysaineen ylimäärä on tarpeellinen erityisesti silloin, kun se reagoi myös liuottimen, esim. proottisen liuottimen protonien, kanssa.

Natriumboorihydridiä käytettäessä sopivat polaariset, proottiset liuottimet, esim. metanoli, etanoli tai isopropanoli, käytettäessä muita pelkistysaineita sopivat menetelmässä a) mainitut polaariset, aproottiset liuottimet, esim. tetrahydrofuraani tai dietyylieetteri.

Kaavan VIII mukaiset välituotteet voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan VIIIa mukainen yhdiste

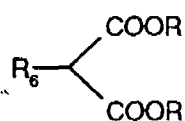


jossa Po tarkoittaa hydroksisuojarahmää ja R_2 sekä R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tionyylihalogenidin, kuten tionyylibromidin, kanssa vastaavaksi kaavan VIIIb mukaiseksi yhdisteeksi



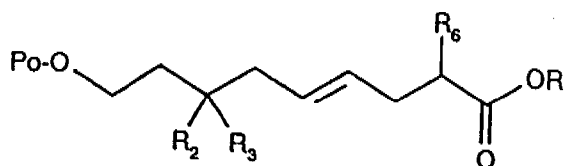
(VIIIb),

jossa Hal on halogeeni, kuten bromi, tämä yhdiste kondensoidaan kaavan VIIIc mukaisen substituoidun maloniesterin kanssa



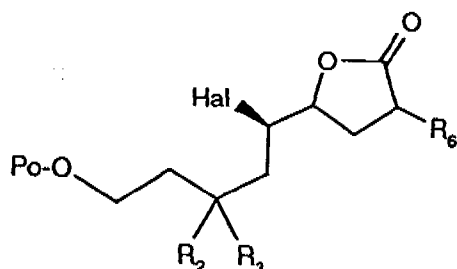
(VIIIc),

jossa R on esim. alempialkyyli, sen jälkeen hydrolysoimalla ja dekarboksyloimalla saatu kaavan VIIId mukainen alkeenihappoyhdiste,



(VIIId),

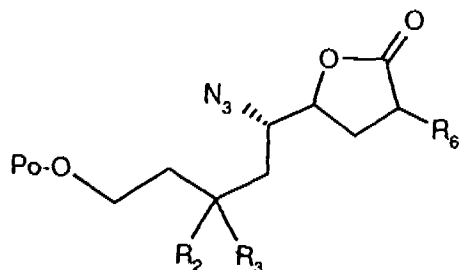
mahdollisesti vedystä eroavan tähteen R₇ liittämisen ja/ tai ROOC-ryhmän α-asemassa olevan ketju-C-atomin suhteen entiomeereiksi erottamisen jälkeen, muuttamalla väliaikaisesti kiraaliseksi amidiksi ja erottamalla diastereomeereiksi halolaktonisoidaan tavalliseen tapaan vastaavaksi kaavan VIIIE mukaiseksi yhdisteeksi



(VIIIE)

tämä saatetaan reagoimaan alkalimetalliatsidin, kuten natriumatsidin, kanssa vastaavaksi kaavan VIII f mukaiseksi atsidiksi

5



(VIII f)

- 10 tavalliseen tapaan esimerkiksi kuten menetelmämuunnokses-
sa a) kuvataan kaavan Im mukaisille yhdisteille, suoja-
ryhmä Po lohkaistaan pois, muodostunut pääteasemassa
oleva hydroksimetyyliryhmä hapetetaan karboksiksi ja saa-
tu happo saatetaan reagoimaan kaavan H-N(H)-R₁ (III) mu-
15 kaisen amiinin ja sen jälkeen kaavan H-N(H)-R₈ (V) mukai-
sen amiinin kanssa.

- Suojaryhmien, jotka eivät ole halutun kaavan I mukaisen
lopputuotteen osia, esim. karboksi-, amino- ja/tai hyd-
20 roksisuojaryhmien, poislohkaisu tapahtuu sinänsä tunne-
tulla tavalla, esim. solvolyyysillä, erityisesti hydrolyyy-
sillä, alkoholyyysillä tai asidolyyysillä, tai pelkistäen,
erityisesti hydraamalla tai kemiallisella pelkistyksellä,
sekä fotolyyysillä, mahdollisesti vaiheittain tai samanai-
25 kaisesti, jolloin voidaan käyttää myös entsymaattisia me-
netelmiä. Suojaryhmien poislohkaisua on kuvattu esimer-
kiksi jo edellä "suojaryhmiä" koskevassa jaksossa maini-
tuissa käsikirjoissa.

- 30 Niinpä esimerkiksi suojattu karboksi, esim. tert.-alempi-
alkoksikarbonyyli, 2-asemassa trisubstituoidulla silyyli-
ryhmällä tai 1-asemassa alempialkoksilla tai alempialkyy-
litiolla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tai mahdol-
lisesti substituoitu difenyyylimetoksikarbonyyli muutetaan
35 vapaaksi karboksiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, ku-
ten muurahaishapolla tai trifluorietikkahapolla, mahdol-
lisesti lisätään nukleofiilista yhdistettä, kuten fenolia

tai anisolia. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksi-
 karbonyyli voidaan vapauttaa esim. hydraamalla, t.s. kä-
 sittelemällä vedyllä metallisen hydrauskatalyytin, kuten
 palladiumkatalyytin, läsnäollessa. Myös sopivasti substi-
 5 tuoitu bentsyylioksidikarbonyyli, kuten 4-nitrobentsyyliok-
 sidikarbonyyli, voidaan muuttaa vapaaksi karboksiksi myös
 pelkistämällä, esim. käsittelemällä alkalimetalliditio-
 niitilla, kuten natriumditioniitilla, tai pelkistävällä
 metallilla, esim. sinkillä, tai pelkistävällä metalli-
 10 suolalla, kuten kromi-II-suolalla, esim. kromi-II-klori-
 dilla, tavallisesti mukana käytetään vetyä luovuttavaa
 ainetta, joka yhdessä metallin kanssa voi synnyttää ve-
 tyä, kuten happo, ensi sijassa sopiva karboksyylihappo,
 kuten mahdollisesti esim. hydroksilla substituoitu alem-
 15 pialkaanikarboksyylihappo, esim. etikkahappo, muurahais-
 happo, glykoli happo, difenyyliglykoli happo, maitohappo,
 manteli happo, 4-kloorimanteli happo tai viini happo, tai
 alkoholi tai tioli, jolloin on edullista lisätä vettä.
 Käsittelemällä pelkistävällä metallilla tai metallisuo-
 20 lalla, kuten edellä kuvatuilla, voidaan myös 2-halogeeni-
 alempialkoksikarbonyyli (mahdollisesti sen jälkeen, kun
 2-bromialempialkoksikarbonyyliryhmä on muutettu vastaa-
 vaksi 2-jodialempialkoksikarbonyyliryhmäksi) tai aroyyli-
 metoksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksiksi. Aroyyli-
 25 metoksikarbonyyli voidaan lohkaista myös käsittelemällä
 nukleofiilisella, mieluummin suolaa muodostavalla rea-
 genssilla, kuten natriumtiofenolaatilla tai natriumjodi-
 dilla. 2-(trisubstituoitu silyyli)-alempialkoksikarbo-
 30 nyyli, kuten 2-trialempialkyylisilyylialempialkoksikar-
 bonyyli, voidaan myös muuttaa vapaaksi karboksiksi käsit-
 telemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja vapauttavalla
 suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim. natrium-
 tai kaliumfluoridilla, mahdollisesti mukana käytetään
 makrosyklistä polyeetteriä (kruunueetteriä) tai orgaani-
 35 sen kvaternaarisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-
 alempialkyyliammoniumfluoridilla tai N,N,N-trialempial-
 kyyli-N-aryyliammoniumfluoridilla, esim. tetraetyyliam-

moniumfluoridilla tai tetrabutyyliammoniumfluoridilla, aproottisen, polaarisen liuottimen, kuten dimetyylisulfoksidin tai N,N-dimetyyliasetamidin, läsnäollessa.

Orgaanisena silyylioksikarbonyyliinä, kuten trialempialkyylioksikarbonyyliinä, esim. trimetyylioksikarbonyyliinä suojattu karboksi voidaan vapauttaa tavalliseen tapaan solvolyyttisesti, esim. käsittelemällä vedellä, alkoholilla tai hapolla tai lisäksi fluoridilla, kuten edellä kuvattiin. Esteröity karboksi voidaan vapauttaa myös entsyymaattisesti, esimerkiksi esteraaseilla tai sopivilla peptidaaseilla.

Suojattu aminoryhmä vapautetaan sinänsä tunnetulla ja aina suojaryhmästä riippuen erilaisella tavalla, mieluummin solvolyyysillä tai pelkistäen. 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliamino (mahdollisesti sen jälkeen, kun 2-bromialempialkoksikarbonyyliaminoryhmä on muutettu 2-jodialempialkoksikarbonyyliaminoryhmäksi), aroyylimetoksikarbonyyliamino tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista esim. käsittelemällä sopivalla pelkistysaineella, kuten sinkillä, sopivan karboksyylihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon, läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiillisella, mieluummin suolaa muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino myös käsittelemällä alkalimetallilla, esim. natriumditioniitilla. Mahdollisesti substituoitu difenyyylimetoksikarbonyyliamino, tert.-alempialkoksikarbonyyliamino tai 2-(trisubstituoitu silyyli)-alempialkoksikarbonyyliamino, kuten 2-trialempialkyyli-silyyलिएmpialkoksikarbonyyliamino, voidaan vapauttaa käsittelemällä sopivalla hapolla, esim. muurahais- tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyliamino, esim. hydraamalla, t.s. käsittelemällä vedyllä sopivan hydrauskatalyytin, kuten palladiumkatalyytin, läsnäollessa, mahdollisesti substituoitu triaryylimetyyliamino tai formyyliamino, voidaan

vapauttaa esim. käsittelemällä hapolla, kuten mineraali-
 hapolla, esim. kloorivetyhapolla, tai orgaanisella hapol-
 la, esim. muurahais-, etikka- tai trifluorietikkahapolla,
 mahdollisesti mukana käytetään vettä, ja silyyliaminona
 5 suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa esim. hydrolyysillä
 tai alkoholilyysillä. 2-halogeeniasetyylillä, esim. 2-kloori-
 riasetyylillä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa kä-
 sittelemällä tiokarbamidilla emäksen läsnäollessa tai
 tiolaattisuolalla, kuten tiokarbamidin alkalimetalli-
 10 tiolaatilla, ja lopuksi muodostunut kondensaatiotuote
 solvolysoidaan, kuten alkoholysoidaan tai hydrolysoidaan.
 2-(trisubstituoitu silyyli)-alempialkoksikarbonyylillä,
 kuten 2-trialempialkyylisilyylialempialkoksikarbonyylillä
 suojattu aminoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäk-
 15 si myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja
 vapauttavalla suolalla, kuten edellä vastaavasti suojatun
 karboksiryhmän vapauttamisen yhteydessä mainittiin. Myös
 suoraan heteroatomiin, kuten tyypen, sitoutunut silyyli,
 kuten trimetyylisilyyli, voidaan lohkaista pois fluoridi-
 20 ioneilla.

Atsidoryhmän muodossa suojattu amino muutetaan vapaaksi
 aminoksi esim. pelkistämällä, esimerkiksi katalyyttisesti
 hydraamalla vedyllä hydrauskatalyytin, kuten platinaoksi-
 25 din, palladiumin tai Raney-nikkelin, läsnäollessa, pel-
 kistämällä merkaptoyhdisteillä, kuten ditiotreitolilla
 tai merkaptoletanolilla, tai myös käsittelemällä sinkillä
 hapon, kuten etikkahapon, läsnäollessa. Katalyyttinen
 hydraus suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa,
 30 kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleeniklori-
 disse, tai myös vedessä tai veden ja orgaanisen liuotti-
 men, kuten alkoholin tai dioksaanin, seoksessa noin 20
 °C:ssa - 25 °C:ssa tai myös jäähdyttäen tai kuumentaen.

35 Sopivalla asyyliiryhmällä, trialempialkyylisilyyliiryhmällä
 tai mahdollisesti substituoidulla 1-fenyylialempialky-
 ylillä suojattu hydroksi- tai merkaptoryhmä vapautetaan

analogisesti vastaavasti suojatun aminoryhmän kanssa.

2,2-diklooriasetyylillä suojattu hydroksi- tai merkaptoryhmä vapautetaan esim. emäksisellä hydrolyysillä, tert.-alempialkyyllillä tai 2-oksa- tai 2-tia-alifaattisella tai
 5 -sykloalifaattisella hiilivetytähteellä suojattu hydroksi tai merkaptoryhmä vapautetaan asidolyysillä, esim. käsittelemällä mineraalihakolla tai vahvalla karboksyylihapolla, esim. trifluorietikkahapolla. Pyridyylidifenyylylillä suojattu merkaptoryhmä voidaan vapauttaa esim. elohopea-II-suoloilla pH:ssa 2-6 tai sinkki/etikkahapolla tai
 10 elektrolyyttisellä pelkistyksellä, asetamidometyyli ja iso-butyryyliamidometyyli voidaan vapauttaa esim. pelkistämällä elohopea-II-suoloilla pH:ssa 2-6, 2-klooriasetamidometyyli voidaan vapauttaa esim. 1-piperidinotiokarboksamidilla, S-etyylitio, S-tert.-butyyliitio ja S-sulfo
 15 voidaan vapauttaa esim. tiolyysillä käyttäen tiofenolia, tioglykoli happoa, natriumtiofenolaattia tai 1,4-ditiotreitolia. Kaksi hydroksiryhmää tai vierekkäiset amino- ja hydroksiryhmät, jotka ovat suojatut yhdessä kaksiarvoisella suojaryhmällä, mieluummin esim. alkyyllillä yksinkertaisesti tai kaksinkertaisesti substituoidulla metyleeniryhmällä, kuten alempialkylideenillä, esim. isopropylideenillä, sykloalkylideenillä, esim. sykloheksylideenillä, tai bentsylideenillä, voidaan vapauttaa
 25 happamalla solvolyyseillä, erityisesti käyttäen mineraalihakkoa tai vahvaa orgaanista happoa. 2-halogeenaalempialkoksikarbonyyli poistetaan myös edellä mainituilla pelkistysaineilla, esim. pelkistäväillä metallilla, kuten sinkillä, pelkistävillä metallisuoloilla, kuten kromi-II-suoloilla, tai rikkiyhdisteillä, esimerkiksi natriumditioniitilla tai mieluummin natriumsulfidilla ja rikkihiilellä.

Usemmat suojatun funktionaalisen ryhmän esiintyessä, suojaryhmät voidaan haluttaessa valita niin, että samanaikaisesti voidaan lohkaista pois useampi kuin yksi tällainen ryhmä, esimerkiksi asidolyttisesti, kuten käsittelee-

mällä trifluorietikkahapolla tai vedyllä ja hydrauskatalyytillä, kuten palladium/hiili-katalyytillä. Päinvastoin ryhmät voidaan valita myös siten, että ne eivät kaikki ole samanaikaisesti poistettavissa, vaan ne lohkaistaan
 5 pois halutussa järjestyksessä tai ainoastaan osittain.

Jokaisessa edellä mainitussa menetelmässä lähtöaineyhdisteitä voidaan käyttää myös suoloina, mikäli reaktio-olosuhteet sen sallivat.

10

Vapaaehtoisina jälkitoimenpiteinä mainittakoon erityisesti keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden muuttaminen toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi muuttamalla
 tähteet R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja/tai $NH-R_8$, menetelmän
 15 mukaisesti saatavien stereoisomeerien seosten erottaminen yksittäisiksi stereoisomeereiksi ja menetelmän mukaisesti saatavien vapaiden, suolaa muodostavien yhdisteiden muuttaminen niiden suoloiksi tai menetelmän mukaisesti saatavien suolojen muuttaminen vapaiksi yhdisteiksi.

20

Niinpä voidaan esimerkiksi saatavissa olevassa, kaavan I mukaisessa yhdisteessä vapaa tai reaktiokykyisessä muodossa oleva karboksiryhmä esteröidä tai amidoida tai esteröity tai amidoitu karboksiryhmä voidaan muuttaa vapaaksi karboksiryhmäksi.
 25

Kaavan I mukaisen yhdisteen karboksiryhmän esteröimiseksi tai amidoimiseksi voidaan haluttaessa käyttää vapaata happoa tai vapaa happo voidaan muuttaa joksinkin edellä
 30 mainituksi reaktiokykyiseksi johdannaiseksi ja saattaa reagoimaan alkoholin, ammoniakin, primaarisen tai sekundaarisen amiinin kanssa tai esteröintiä varten voidaan vapaa happo tai reaktiokykyinen suola, esim. kesiumsuola, saattaa reagoimaan alkoholin reaktiokykyisen johdannaisen
 35 kanssa. Esimerkiksi karboksyylihapon kesiumsuola voidaan saattaa reagoimaan alkoholia vastaavan halogenidin tai sulfonihappoesterin kanssa. Karboksiryhmän esteröinti voi

tapahtua myös muilla tavallisilla alkylointiaineilla, esim. diatsometaanilla, Meerwein-suoloilla tai 1-substituidoilla 3-aryylitriatseeneilla.

- 5 Esteröidyn tai amidoidun karboksiryhmän muuttamiseksi vapaaksi karboksiryhmäksi voidaan käyttää jotain edellä karboksisuojaryhmien poislohkaisemiseksi kuvattua menetelmää tai haluttaessa alkalista saippuointia reaktio-
 10 olosuhteissa, jotka on mainittu julkaisussa Organikum, 17.painos, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berliini 1988.

- Kaavan I mukaisessa yhdisteessä esteröity karboksiryhmä voidaan muuttaa mahdollisesti substituoiduksi karboksami-
 15 diryhmäksi aminolyysillä, käyttäen ammoniakkia tai primaarista tai sekundaarista amiinia. Aminolyysi voidaan suorittaa tällaisille reaktioille julkaisussa Organikum 15. painos, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berliini (Itä) 1976 esitetyissä reaktio-olosuhteissa.

- 20 Kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan esiintyvä vapaa aminoryhmä asyloida alkanoyyliaminoksi tai alkoksikarbonyyliaminoksi R_4 tai alkyloida mono- tai dialkyyliaminoksi R_4 . Asylointi ja alkylointi voidaan suorittaa suojaryhmille mainittujen menetelmien mukaisesti tai jonkin
 25 julkaisussa Organikum, 17.painos, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berliini (Itä) 1988 mainitun menetelmän mukaan.

- 30 Kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan esiintyvä vapaa hydroksiryhmä asyloida, esimerkiksi tähteen R_5 , joka on muu kuin hydroksi, liittämiseksi. Asylointi voidaan suorittaa asyloivilla reagensseilla jonkin suojaryhmille mainitun menetelmän tai jonkin julkaisussa Organikum,
 35 17.painos, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berliini (Itä) 1988 mainitun menetelmän mukaan.

Saatavissa olevassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan sulfidista valmistaa vastaava sulfoksidi tai sulfoni.

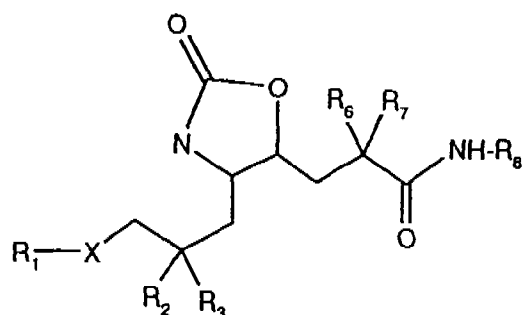
- 5 Hapetus sulfonyyliryhmäksi voidaan tehdä useimmilla tavanomaisilla hapetusaineilla. Erityisen edullisesti käytetään sellaisia hapetusaineita, jotka hapettavat tioryhmän tai sulfidirikin selektiivisesti kulloisenkin kaavan I mukaisen yhdisteen muiden funktionaalisten ryhmien,
- 10 esim. amino- tai hydroksiryhmien, läsnäollessa, esimerkiksi käytetään aromaattisia tai alifaattisia peroksikarboksyylihappoja, esim. peroksibentsoehappoa, monoperftaalihappoa, *m*-klooriperbentsoehappoa, peretikkahappoa, permuurahaishappoa tai trifluoriperetikkahappoa. Hapetus
- 15 peroksikarboksyylihapoilla tapahtuu tavallisesti lisäksi sopivissa liuottimissa, esimerkiksi kloorihiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa tai kloroformissa, eettereissä, kuten dietyylieetterissä, estereissä, kuten etikkaesterissä tai vastaavissa, lämpötiloissa, jotka ovat -78 °C:
- 20 sta huoneen lämpötilaan, esim. -20 °C:sta +10 °C:seen, edullisesti noin 0 °C:ssa. Peroksikarboksylihapot voidaan muodostaa myös *in situ*, esim. vetyperoksidilla etikkahapossa tai muurahaishapossa, joka mahdollisesti sisältää etikkahappoanhydridiä, esim. 30 %:isella tai 90
- 25 %:isella vetyperoksidilla etikkahappo/etikkahappoanhydridissä. Myös muut peroksoyhdisteet ovat sopiva, esimerkiksi kaliumperoksimonosulfaatti alempialkanoli/vesi-seoksissa, esim. metanoli/vedessä tai etanoli/vedessä, tai vesipitoisessa etikkahapossa lämpötiloissa, jotka ovat -
- 30 70 °C:sta +30 °C:seen, esim. -20 °C:sta huoneen lämpötilaan, myös natriummetaperjodaatti metanolissa tai metanoli/vesi-seoksissa lämpötiloissa, jotka ovat 0 °C:sta 50 °C:seen, esim. noin huoneen lämpötilassa. Lisäämällä stökiometriset määrät mainittuja hapetusaineita, voidaan
- 35 saada myös vastaavat sulfoksidit.

Stereoisomeeriseokset, myös diastereomeerien ja/tai enantiomeerien seokset, kuten esimerkiksi raseemiset seokset voidaan sinänsä tunnetulla tavalla käyttäen sopivia erotusmenetelmiä erottaa vastaaviksi isomeereiksi. Niinpä
 5 voidaan diastereomeeriseokset erottaa jakokiteyttämällä, kromatografisesti, liuotinjakaantumisella, jne. yksittäisiksi diastereomeereiksi. Rasemaatit voidaan sen jälkeen, kun ne on muutettu optisiksi antipodeiksi, erottaa erilleen diastereomeereiksi esimerkiksi reaktiolla optisesti
 10 aktiivisten yhdisteiden, esim. optisesti aktiivisten happojen tai emästen, kanssa, kromatografoimalla optisesti aktiivisilla yhdisteillä päällystetyillä pylväsmateriaaleilla tai entsyymaattisilla menetelmillä, esim. saattamalla ainoastaan toinen kahdesta enantiomeerista reagoimaan selektiivisesti. Tämä erottaminen voidaan tehdä sekä
 15 jokin lähtöainetuotteen vaiheessa että myös itse kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Kaavan I mukaisen yhdisteen yksittäisessä kiraalisuuskeskuksessa konfiguraatio voidaan muuttaa vastakkaiseksi.
 20 Esimerkiksi asymmetrisen hiiliatomin, jossa on nukleofiilisiä substituentteja, kuten amino tai hydroksi, konfiguraatio muutetaan vastakkaiseksi toisen kertaluvun nukleofiillisella substituutilla, mahdollisesti sitoutunut nukleofiilinen substituentti muutetaan sopivaksi nukleofuugiseksi poistoryhmäksi, jonka jälkeen reaktiolla alkupe-
 25 räisen substituentin liittävän reagenssin kanssa, tai hiiliatomeissa, joissa on hydroksiryhmiä, kuten kaavan I mukaisessa yhdisteessä tähteen R_5 sitovassa hiiliatomissa,
 30 muutetaan konfiguraatio vastakkaiseksi hapettamalla tai pelkistämällä analogisesti menetelmän kanssa, joka on esitetty eurooppalaisessa patenttihakemuksessa EP-A-0 236 734.

35 Edullista on myös hydroksiryhmän R_5 reaktiokykyinen funktionaalinen muuttaminen ja sen jälkeen sen korvaaminen hydroksilla tai asyylioksilla R_5 konfiguraatiomuutoksen

tapahtuessa hydroksiryhmän sitovassa C-atomissa. Niinpä voidaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_4 on amino ja R_5 on hydroksi, ensin suojata aminoryhmä aminosuoja-ryhmällä Pa, esimerkiksi bentsyylioksikarbonyylillä, ja sen jälkeen olosuhteissa, jotka muuttavat hydroksiryhmän R_5 väliaikaisesti poistoryhmäksi X_1 , kuten klooriksi, esim. tionyylikloridin läsnäollessa, syklisoidaan vastaavaksi kaavan IX mukaiseksi oksatsolidinoniyhdisteeksi



(IX)

konfiguraation muuttuessa vastakkaiseksi alunperin hydroksiryhmän R_5 sitoneessa C-atomissa. Reaktiokykyisestä kaavan IX mukaisesta välituotteesta voidaan sen jälkeen tavalliseen tapaan, erityisesti hydrolyyttisesti, vapauttaa vastaava kaavan I mukainen yhdiste.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät ainakin yhden suolaa muodostavan ryhmän, suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa on happamet ryhmät, suolat muodostaa esim. käsittelemällä metalliyhdisteillä, kuten sopivien orgaanisten karboksyylihappojen alkalimetallisuoloilla, esim. 2-etyyliheksaanihapon natriumsuolalla, tai orgaanisilla alkali- tai maa-alkalimetalliyhdisteillä, kuten vastaavilla hydroksideilla, karbonaateilla tai vetykarbonaateilla, kuten natrium- ja kaliumhydroksidilla, -karbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, vastaavilla kalsiumyhdisteillä tai ammoniakilla tai sopivalla orgaanisella amiinilla, jolloin on edullista käyttää suolaa muodostavan aineen stökiometrisiä määriä tai ainoastaan pientä ylimäärää. Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoad-

ditiosuolat saadaan tavalliseen tapaan esim. käsittelemällä hapolla tai sopivalla anioninvaihtajareagenssilla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät happamia ja emäksisiä suolaa muodostavia ryhmiä, esimerkiksi

5 vapaan karboksiryhmän ja vapaan aminoryhmän, sisäiset suolat voidaan muodostaa esim. neutraloimalla suolat, kuten happoadditiosuolat, isoelektriseen pisteeseen, esim. heikoilla emäksillä, tai käsittelemällä ioninvaihtajilla.

10

Suolat voidaan muuttaa tavalliseen tapaan vapaiksi yhdisteiksi, metalli- ja ammoniumsuolat esimerkiksi käsittelemällä sopivilla hapoilla, ja happoadditiosuolat esimerkiksi käsittelemällä sopivalla emäksisellä aineella.

15

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritustuotoja, joissa lähdetään missä tahansa vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa tai

20 lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai lähtöainetta käytetään reaktiokykyisen johdannaisen tai suolan muodossa tai keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti saatu yhdiste muodostetaan menetelmä-olosuhteissa ja *in situ* jatkokäsitellään. Tällöin lähdetään edullisesti sellaisista lähtöaineista, joista saadaan edellä erityisen

25 edullisiksi tai aivan erityisen edullisiksi mainittuja yhdisteitä.

25

Uudet lähtöaineet ja/tai välituotteet sekä menetelmät niiden valmistamiseksi ovat myös keksinnön kohteena. Mieluummin käytetään sellaisia lähtöaineita ja valitaan reaktio-olosuhteet siten, että saadaan aivan ensi sijassa edulliseksi mainitut yhdisteet. Erityisesti kaikki mainitut lähtöaineet voidaan suojata, kun funktionaalisia ryhmiä esiintyy, sopivalla tavalla suojaryhmillä ja eri reaktiovaiheissa suojaryhmiä mahdollisesti poistetaan tai

30 niitä liitetään.

35

30

35

Keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiviainetta yhdessä tai seoksessa merkittävän määrän kanssa epäorgaanisia tai orgaanisia, kiinteitä tai nesteitä, farmaseuttisesti käyttökelpoisia kantoaineita.

Keksinnön mukaisina farmaseuttisina valmisteina kysymykseen tulevat sellaiset, jotka sopivat enteraaliseen, kuten nasaaliseen, rektaaliseen tai orgaaliseen tai parenteraaliseen, kuten intramuskulaarisiin tai intravenoosiin annostukseen lämmilveriselle (ihmisille tai eläimille) ja jotka sisältävät tehokkaan annoksen farmakologista aktiiviainetta pelkästään tai yhdessä merkittävän määrän kanssa farmaseuttisesti käyttökelpoista kantoainetta. Aktiiviaineen annostus riippuu lämmilverisen lajista, ruumiin painosta, iästä ja yksilöllisestä olotilasta, yksittäisistä farmakokineettisistä seikoista, hoidettavasta sairaudesta sekä annostustavasta.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät noin 1 %:sta noin 95 %:iin, mieluummin noin 20 %:sta noin 90 %:iin aktiiviainetta. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voivat olla esim. annosyksikkömuodoissa, kuten ampulleina, pienpulloina, suppositoreina, rakeina, tabletteina tai kapseleina.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet valmistaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella liuottamis-, lyofilisoimis-, sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenetelmällä.

Mieluummin käytetään aktiiviaineen liuoksia, myöskin suspensioita ja aivan erityisesti isotonisia, vesipitoisia

liuoksia tai suspensioita, jolloin ne voidaan valmistaa ennen käyttöä, esim. lyofilisoiduista valmisteista, jotka sisältävät pelkän aktiiviaiineen tai aktiiviaiineen yhdessä kantoaineen, esim. mannitiin, kanssa. Farmaseuttiset val-

5 misteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabiloimis-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätelemiseksi ja/tai pusku-

10 reita ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella liuottamis- tai lyofilisoimismenettelmällä. Mainitut liuokset tai suspensiot voivat sisältää viskositeettia kohottavia aineita, kuten natriumkar-

boksimetyyliselluloosaa, karboksimetyyliselluloosaa, dekstraania, polyvinyylipyrrolidonia tai liivatetta.

15

Suspensiot öljyssä sisältävät öljymäisinä komponentteina injektioon tarkoitettuja tavanomaisia kasviperäisiä, synteettisiä tai puolisynteettisiä öljyjä. Tällaisina voidaan mainita erityisesti nestemäiset rasvahappoesterit,

20 jotka sisältävät happokomponentteina pitkäketjuisen rasvahapon, jossa on 8-22, erityisesti 12-22 hiiliatomia, kuten esim. lauriinihapon, tridekyylihapon, myristiinihapon, pentadekyylihapon, palmitiinihapon, margariinihapon, steariinihapon, arakidiinihapon, behenhapon tai vastaavia

25 tyydyttymättömiä happoja, kuten esim. öljyhapon, elaidiinihapon, erukahapon, brasidiinihapon tai linolihapon, mahdollisesti lisätään antioksidantteja, kuten esim. vitamiini E:tä, β -karotiinia tai 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksitolueenia. Tällaisen rasvahappoesterin alkoholi-

30 komponentissa on korkeintaan 6 hiiliatomia ja se on yksi- tai useampiarvoinen, esim. yksi-, kaksi- tai kolmiarvoinen alkoholi, esim. metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai pentanoli tai niiden isomeeri, ennen muuta kuitenkin glykoli ja glyseroli. Rasvahappoestereinä tässä

35 mainittakoon esimerkiksi: etyylioleaatti, isopropyylimyristaatti, isopropyylipalmitaatti, Labrafil[®] M 2375 (polyoksieteeniglyserolitrioleaatti, valmistaja Gattefossé,

Pariisi), *Myglyol*[®] 812 (tyydyttyneiden rasvahappojen, joiden ketjun pituus on C₈ -C₁₂, triglyseridi, valmistaja Chemische Werke Witten/Ruhr, Saksa), erityisesti kuitenkin kasviöljyt, kuten puuvillansiemenöljy, manteliöljy, oliiviöljy, risiiniöljy, seesamiöljy, soi-japapuuöljy ja ennen muuta maapähkinäöljy.

Injektiovalmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan steriileissä olosuhteissa, myös täyttö ampulleihin tai pienpulloihin sekä säiliön sulkeminen.

Farmaseuttiset valmisteet oraaliseen käyttöön voidaan saada siten, että aktiiviyhteinen yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos mahdollisesti granuloidaan ja seos, haluttaessa tai tarvittaessa, sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen valmistetaan tableteiksi, raeytimiksi tai kapsuleiksi. Tällöin ne voidaan myös rakentaa keinovalmisteiksi kantajiin, jotka voivat annostaa tai diffundoida aktiiviyhteinen.

20

Sopivia kantoaineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, myös sideaineet, kuten tärkkelysliisterit, joissa käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, liivate, tragantti, metyyli-selluloosa, hydroksi-propyyli-metyyli-selluloosa, natriumkarboksime-tyyli-selluloosa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidoni ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten edellä mainitut tärkkelykset, myös karboksime-tyyli-tärkkelys, ristiinkytetty polyvinyyli-pyrrolidoni, agar, algiini-happo tai sen suola, kuten natriumalgiinaatti. Apuaineita ovat ensi sijassa juoksevuutta säätelevät aineet ja voiteluaineet, esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti, ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä, jol-

- loin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksia, lakkaliuoksia sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai ma-
- 5 hanestettua kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmistusten, kuten etyyliiselluloosaftalaatin tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatin, liuoksia. Kapselit ovat pistokapseleita liivatteesta sekä pehmeitä suljettuja kapseleita liivatteesta ja pehmittimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Pistokapselit
- 10 voivat sisältää aktiivianne rakeina, esim. yhdessä täyteaineiden, kuten laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten, ja/tai voiteluaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin, ja mahdollisesti stabilisaattoreiden
- 15 kanssa. Pehmeissä kapseleissa aktiivianne on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin öljymäisiin apuaineisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyeteeniglykoleihin, jolloin niihin voidaan lisätä myös stabilisaattoreita ja/tai antibakteerisia aineita.
- 20 Tabletteihin tai raepäällysteisiin ja kapselihiylsyihin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä esim. erilaisten aktiivianneannosten identifioimiseksi tai tunnistamiseksi.
- 25 Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä kohonneen verenpaineen ja/tai glaukooman hoitamiseksi, erityisesti lämminverisillä, jotka tarvitsevat tällaista hoitoa, sairastaessaan kohonnuttua verenpainetta tai glaukoomaan.
- 30 Lämminverisille, esim. ihmisille, jotka painavat noin 70 kg, annettavat annosmäärät, erityisesti reniini-entsyymin inhiboimiseksi, verenpaineen alentamiseksi ja/tai glaukoomaoireiden parantamiseksi vaikuttavat annokset ovat
- 35 noin 3 mg:sta noin 3 g:aan, mieluummin noin 10 mg:sta noin 1 g:aan, esim. noin 300 mg/henkilö/päivä jaettuna mieluummin 1-4 yksikköannokseen, jotka voivat olla yhtä

suuret. Lapset saavat tavallisesti noin puolet aikuisten annoksesta. Yksilöllisesti tarvittavaa annostusta voidaan tarkkailla ja säätää optimaalisesti esim. mittaamalla aktiiviaineen pitoisuus seerumissa.

5

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on kuvata keksintöä, lämpötilat ovat Celsius-asteina, paineet on annettu mbaareina. Jäljempänä käytetyt lyhennykset tarkoittavat seuraavaa:

10

Ohutkerros- ja pika-pylväskromatografiassa käytetyt liuotinsysteemit:

	A	etikkaesteri - n-heksaani 1:1
	B	etikkaesteri - n-heksaani 1:2
15	C	etikkaesteri - n-heksaani 1:3
	D	etikkaesteri - n-heksaani 1:4
	E	etikkaesteri - n-heksaani 1:5
	F	etikkaesteri - n-heksaani 1:6
	G	etikkaesteri - n-heksaani 1:10
20	H	etikkaesteri - n-heksaani 3:1
	I	metyleenikloridi - metanoli 98,5:1,5
	J	metyleenikloridi - metanoli 98:2
	K	metyleenikloridi - metanoli 97:3
	L	metyleenikloridi - metanoli 95:5
25	M	metyleenikloridi - metanoli 92,5:7,5
	N	metyleenikloridi - metanoli 20:1
	O	metyleenikloridi - metanoli 10:1
	P	metyleenikloridi - metanoli 9:1
	Q	metyleenikloridi - metanoli 4:1
30	R	metyleenikloridi-metanoli-kons.ammoniakki 200:10:1
	S	metyleenikloridi-metanoli-kons.ammoniakki 90:10:1
	T	metyleenikloridi-metanoli-kons.ammoniakki 65:10:1
	U	metyleenikloridi-metanoli-kons.ammoniakki 40:10:1
	V	metyleenikloridi-metanoli-vesi-jääetikka 170:26:3:1
35	W	metyleenikloridi-metanoli-vesi-jääetikka 150:54:10:1
	X	etikkaesteri - jääetikka 100:1
	Y	metyleenikloridi - dietyylieetteri 1:1

Z metyleenikloridi - dietyylieetteri 9:1

HPLC-gradientit C_{18} -Nucleosil'illa (5 μ m);

pylväs 4,6x250 mm

5

I seoksesta, jossa on 90 % vettä/10 % asetonitriiliä/
0,1 % trifluorietikkahappoa, seokseen, jossa on 0 %
vettä/100 % asetonitriiliä/0,1 % trifluorietikkahap-
poa, 30 minuutissa;

10 II seoksesta, jossa on 50 % vettä/50 % asetonitriiliä/
0,1 % trifluorietikkahappoa, seokseen, jossa on 0 %
vettä/100 % asetonitriiliä/0,1 % trifluorietikkahap-
poa, 30 minuutissa;

15 III seoksesta, jossa on 100 % vettä/0 % asetonitriiliä/
0,1 % trifluorietikkahappoa, seokseen, jossa on 0 %
vettä/100 % asetonitriiliä/0,1 % trifluorietikkahap-
poa, 60 minuutissa;

20 IV seoksesta, jossa on 100 % vettä/0 % asetonitriiliä/
0,1 % trifluorietikkahappoa, seokseen, jossa on 10 %
vettä/90 % asetonitriiliä/0,1 % trifluorietikkahap-
poa, 60 minuutissa;

25 V seoksesta, jossa on 70 % vettä/30 % asetonitriiliä/
0,1 % trifluorietikkahappoa, seokseen, jossa on 10 %
vettä/90 % asetonitriiliä/0,1 % trifluorietikkahap-
poa, 60 minuutissa.

30 Lyhennys " $R_f(A)$ " tarkoittaa esimerkiksi, että R_f -arvo on
mitattu liuotinsysteemissä A. Liuottimien määrasuhteet
toisiinsa nähden on annettu tilavuusosissa.

Liuotinsysteemin merkitsemiseksi käytetään pikakromato-
grafiassa ja keskipaine-kromatografiassa samoja lyhennyk-
siä.

35 Käytetyillä lyhenteillä ja lyhennyksillä on seuraavat
merkitykset:

	atm	paine ilmakehän yksiköissä
	bar	paine baareissa
	c	konsentraatio optisen kierron mittauksessa
5	<i>C₁₈Nucleosil</i> [°]	kauppanimi oktadekyyliähteillä päällystetylle HPLC:n "Reversed Phase"-pylväsmateriaalille (<i>Nucleosil</i> [°] 5C ₁₈ , Macherey & Nagel, Saksa)
	<i>Chiralcel</i> [°]	CA-1 kauppanimi triasetyyliiselluloosalle (Daicel, Japani)
10	DC	ohutkerroskromatografia
	DMAP	4-dimetyyliaminopyridiini
	DMF	dimetyyliformamidi
	etikkaesteri	etikkahappoetyyliesteri
	FAB-MS	"Fast-Atom-Bombardment Mass-spectroscopy"
15	FC	"Flash-Chromatographie"
	HPLC	suurteho-nestekromatografia
	<i>Hyflo</i> [°]	suodatusapuaineen kauppanimi (Fluka, Buchs, Sveitsi)
	IR	infrapunaspektroskopia
20	kieh.p.	kiehumispiste, jossa paine on annettu torreissa
	ml	millilitra
	min	minuutti (minuutit)
	MS	massaspektroskopia
25	R _f	aineen lähtöpisteestä kulkeman matkan suhde liuotinrintaman kulkemaan matkaan DC:llä
	R _t	aineen retentioaika HPLC:llä (minuuteissa)
	sul.p.	sulamispiste (lämpötila)
30	IR-spektriin arvot annetaan cm ⁻¹ :ssä, suluissa on kulloinkin käytetty liuotin. Lisäksi kulloisenkin juovan intensiteettiä kuvattaessa s tarkoittaa vahvaa, m keskinkertaista ja w heikkoa.	
35		

Massaspektroskopian mittaustulokset saadaan joko tavan-
omaisilla MS-menetelmillä tai "*Fast-Atom-Bombardment*"
(FAB-MS-)-menetelmillä. Massatulokset tarkoittavat ensi-
sijassa protonoitumatonta molekyyli-ionia (M)⁺ tai proto-
noitua molekyyli-ionia (M+H)⁺.

Mittaustulos optiselle kierrolle on spesifinen kiertokul-
ma $[\alpha]^D$, suluissa on esitetty tutkittavan aineen konsen-
traatio g/ml:ssa ja kyseessä oleva liuotin.

Alkuaineanalyyseissä ilmoitetaan kulloinkin kyseessä ole-
van summakaavan jälkeen ensin kyseessä olevan atomin las-
kettu prosentuaalinen paino-osuus (anal.lask.) ja sen
jälkeen todellinen saatu mittaustulos (saatu).

Esimerkki 1: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5 95 mg (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia liuotetaan huoneen lämpötilassa 95%:iseen trifluorietikkahappoon. Liuos
10 haihdutetaan 20 minuutin kuluttua vesisuihkutyhjössä. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos O). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,31$; $R_f(I) = 19,0$ ja $19,8$ min; FAB-MS $(M+H)^+ = 490$.

15

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

100 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-
25 5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia liuotetaan 5 ml:aan metyleenikloridia ja 5 °C:ssa lisätään 0,07 ml 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropenyliamiinia. Yhden tunnin kuluttua lisätään tipoitain 96 mg 3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki
30 1r), 0,09 ml di-isopropyylietyyliamiinia ja 3 mg 4-DMAP: tä liuotettuna 1 ml:aan metyleenikloridia ja sekoitetaan 1 tunti 25 °C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos B). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseokse-
35 na: $R_f(A) = 0,55$; $R_f(II) = 21,0$ min.

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 5 2,9 g 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyylioksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia liuotetaan 45 ml:aan asetonitriiliä ja 45 ml:aan hiilitetrakloridia ja lisätään liuokseen, jossa on 8,56 g natriumperjodaattia
- 10 ja 150 mg rutenium(III)kloridihydraattia 85 ml:ssa vettä. 5 tunnin kuluttua raakatuote eristetään uuttamalla metyleenikloridilla. Sen jälkeen raakatuote liuotetaan 200 ml:aan dietyylieetteriä, sekoitetaan 10 g:n kanssa Hyflosta[®] ja erotetaan 30 minuutin kuluttua suodattamalla Hyflosta[®].
- 15 Suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä (100 g piihappogeeliä, ajoliuos S). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,35$; $R_f(II) = 11,4$ min; FAB-MS $(M+H)^+ = 457$.

- 20 c) 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 7,2 g 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia liuotetaan 70 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään huoneen lämpötilassa 25 ml 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta tetrahydrofuraanissa. 2 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutetaan. Diastereomeeriseos erotetaan FC:llä (500 g piihappogeeliä, ajoliuos A/etikkaestteri). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(\text{etikkaestteri}) = 0,39$; FAB-MS $(M+H)^+ = 443$ ja diastereomeeri II: $R_f(\text{etikkaestteri}) = 0,33$; FAB-MS $(M+H)^+ = 443$.
- 25
- 30
- 35

d) 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R,S),7,7-trimetyylinonaani-happobutyylimidia-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yylil]-2(R,S)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

5

13 g 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R,S),7,7-trimetyylinonaani-happobutyylimidia ja 20 ml 2,2-dimetoksi-2-propania liuotetaan 40 ml:aan metyleenikloridia ja huoneen lämpötilassa lisätään 0,3 g p-tolueenisulfonihappohydraattia. 2 tunnin kuluttua lisätään 1 ml trietyyliamiinia. Reaktio-seos haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä (500 g piihappogeeliä, ajoliuos D). Otsikossa mainittu yhdiste eristetään diastereomeeriseoksena: $R_f(D) = 0,27/0,22$.

15

e) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R,S),7,7-trimetyylinonaanihappo-(N-butyyl)amidi

saadaan hydraamalla 13,3 g 5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-7,7-di-metyyli-2-metyleeninonaanihappo(N-butyyl)amidia 10 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 200 ml:ssa tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa ja normaali-paineessa 4 tunnin ajan ja lopuksi suodattamalla reaktio-seos Hyflon[®] läpi ja haihduttamalla suodos. Otsikossa mainittu yhdiste on molempien 2(R)- ja 2(S)-diastereomeerien seos suhteessa noin 5:4: $R_f(A) = 0,26$; $R_f(II) = 34,0$ ja 34,4 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 559$.

30

f) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-7,7-dimetyyli-2-metyleeninonaani-happo(N-butyyl)amidi

14,6 g metakryylihappobutyylimidia liuotetaan 400 ml:aan tetrahydrofuraania ja -75 °C:ssa deprotonoidaan 130 ml:lla 1,6 M n-butyylililitiumliuosta heksaanissa. Sen jälkeen

reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 0 °C:ssa. Tähän liuokseen lisätään -75 °C:ssa 160 ml 1,0 M klooritri-isopropylioksititaaniliuosta heksaanissa 30 minuutin kuluessa. 15 minuutin kuluttua lisätään tipoittain -70 °C:ssa

5 liuos, jossa on 18,7 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-tri-isopropyylisilyylioksi-4,4-dimetyyliheksanaalia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia -70 °C:ssa, jonka jälkeen sen annetaan hitaasti lämmetä 0 °C:seen ja siihen lisätään 40

10 minuutin kuluttua -15 °C:ssa 200 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Suspensio suodatetaan Hyflon[®] läpi ja tuote uutetaan dietyylieetterillä. Diastereomeeriseos erotetaan FC:llä (600 g piihappogeeliä, ajoliuos B). Sadaan otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A)$

15 = 0,44; $R_t(II)$ = 36,0 min sekä diastereomeeri II: $R_f(A)$ = 0,36; $R_t(II)$ = 35,3 min.

g) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-tri-isopropyylisilyylioksi-4,4-dimetyyliheksanaali

20

Liuokseen, jossa on 13,4 ml oksalyylikloridia 200 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain -60 °C:ssa 14,7 ml dimetyylisulfoksidia 200 ml:ssa metyleenikloridia. 15 minuutin kuluttua lisätään tipoittain 40 minuutissa -60 °C

25 ssa samalla voimakkaasti sekoittaen liuos, jossa on 43,2 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-tri-isopropyylisilyylioksi-4,4-dimetyyliheksan-1-olia 320 ml:ssa metyleenikloridia. Lopuksi lisätään 58 ml trietyyliamiinia ja reaktioseosta sekoitetaan -60 °C:ssa 90 minuuttia. Seoksen annetaan lämmetä -10 °C:seen, lisätään 200 ml 20%:

30 ista kaliumvetysulfaattiliuosta, sekoitetaan vähän aikaa ja tuote uutetaan metyleenikloridilla. Saadaan 43 g otsikossa mainittua yhdistettä, joka saatetaan reagoimaan edelleen puhdistamattomana: $R_f(A)$ = 0,62; $R_f(D)$ = 0,3;

35 $R_t(II)$ = 34,8 min.

h) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-tri-isopropyyylisilylioksi-4,4-dimetyyliheksan-1-oli

5,7 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tri-isopropyyli-silylioksi-2,2-dimetyyllibutyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
 5 satsolidiinia liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja lisätään 180 mg pyridinium-*p*-tolueenisulfonaattia. Sekoitetaan 72 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä (300 g piihappogeeliä, ajoliuos G ja B). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste:
 10 $R_f(B) = 0,42$; IR (CH_2Cl_2): 3600 w, 3440 m, 1705 s (cm^{-1}).

i) 3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tri-isopropyyylisilylioksi-2,2-dimetyyllibutyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiini

5,6 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyllibutyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiinia liuotetaan 50 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisätään
 20 huoneen lämpötilassa peräkkäin 1,6 g imidatsolia, 4,3 g tri-isopropyylikloorisilaania ja 20 mg 4-DMAP:tä. Sekoitetaan 16 tuntia 20 °C:ssa, saostunut suola suodatetaan ja haihdutettu jäännös puhdistetaan FC:llä 500 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena etikkaesterin ja heksaanin 1:20-
 25 seos. Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(G) = 0,45$; IR (CH_2Cl_2): 1690 s (cm^{-1}).

j) 3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyllibutyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiini

68,6 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-dimetyyllibut-3-enyyli)-1,3-oksatsolidiinia liuotetaan 500 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään tipoittain 0 °C:ssa 10 ml boraani/dimetyylisulfidi-kompleksia. Reaktioseosta
 35 sekoitetaan 1 tunti 0 °C:ssa ja 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään huoneen lämpötilassa 60 ml

tetrahydrofuraanin ja veden 3:1-seosta (til./til.), jonka jälkeen 61 ml 2 N natriumhydroksidiliuosta ja lopuksi vielä 0 °C:ssa 35 ml 30%:ista vetyperoksidiliuosta hiitaasti tipoittain. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se laimennetaan 200 ml:lla kyllästettyä kaliumkarbonaattiliuosta. Tuote uutetaan etikkaesterillä ja otsikossa mainittu yhdiste saadaan FC:llä (600 g piihappogeeliä, ajoliuos B) puhtassa muodossa: $R_f(A) = 0,47$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 302$.

k) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-dimetyylibut-3-enyyli)-1,3-oksatsolidiini

Liuokseen, jossa on 85 ml heksametyylidisilatsaania 800 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -40 °C:ssa 255 ml 1,6 M butyyllilitiumliuosta heksaanissa. 15 minuutin kuluttua lisätään 0 °C:ssa 140 g metyyli-trifenyylifosfoniumbromidia ja reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 30 °C:ssa. Lopuksi reaktioliuokseen lisätään -30 °C:ssa 77 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2-formyyli-2-metyylipropyli)-1,3-oksatsolidiinia liuotettuna 200 ml:aan tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään 0 °C:ssa 600 ml heksaania. Saostunut trifenyylifosfiinioksidi suodataan ja suodos laimennetaan 400 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, jonka jälkeen uutetaan dietyylieetterillä. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (400 g piihappogeeliä, ajoliuos G): $R_f(D) = 0,55$; R_f (etikkaesteri) = 0,44; $[\alpha]^D = +4,2$ (c=1,25 CHCl₃:ssa); MS (M)⁺ = 283.

l) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2-formyyli-2-metyylipropyli)-1,3-oksatsolidiini

Liuokseen, jossa on 37,4 ml oksalyylikloridia 750 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain -60 °C:ssa 58 ml dimetyylisulfoksidia. 5 minuutin kuluttua -60 °C:ssa lisätään tipoittain liuos, jossa on 77,8 g 3-tert.-butoksi-

karbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(3-hydroksi-2,2-dimetyyli-propyyli)-1,3-oksatsolidiinia 250 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia -30 °C:ssa, jonka jälkeen lisätään -60 °C:ssa 133 ml trietyyliamiinia ja lämmitetään 30 minuutissa 0 °C:seen. Lopuksi reaktioseos pestään toistuvasti vedellä, jonka jälkeen haihdutetaan. Raakatuote liuotetaan 200 ml:aan tolueenia, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan uudestaan. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,70$; $R_f(D) = 0,35$; $[\alpha]^D = +20,7$ ($c=1,25$ CHCl_3 :ssa); FAB-MS: $(M+H)^+ = 286$.

m) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(3-hydroksi-2,2-dimetyyllipropyyli)-1,3-oksatsolidiini

Suspensioon, jossa on 22 g litiumaluminiumhydridiä 700 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään -10 °C:ssa liuos, jossa on 85,5 g 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-4(S)-yyli]-2,2-dimetyyllipropionihappometyyliesteriä 300 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sen jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia 0 °C:ssa. Sitten lisätään tipoitain 0 °C:ssa peräkkäin 22 ml vettä, 22 ml 5 N natriumhydroksidiliuosta ja 66 ml vettä ja sekoitetaan 30 minuuttia. Suspensio suodatetaan Hyflolla[®] ja haihdutetaan. Otsikossa mainittu yhdiste saadaan puhtaassa muodossa sen jälkeen, kun on kuivattu natriumsulfaatilla metyleenikloridissa: valkoiset kiteet, sul.p. 45-46 °C; $R_f(A) = 0,53$; $R_f(D) = 0,18$; $[\alpha]^D = +52,8$ ($c=0,91$ CHCl_3 :ssa); FAB-MS: $(M+H)^+ = 288$.

Alkuaineanalyysi kaavalle $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_4$
laskettu: C 62,69 %; H 10,17 %; N 4,87 %
saatu : C 62,88 %; H 10,11 %; N 4,86 %.

n) 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-4(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappometyyliesteri

- 5 Liuokseen, jossa on 168 ml heksametyylidisilatsaania 800 ml:ssa terahydrofuraania, lisätään -40 °C:ssa 500 ml 1,6 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. 20 minuutin kuluttua lisätään tipoittain -70 °C:ssa - -75 °C:ssa 50 ml metyylijodidia ja lopuksi liuos, jossa on 86,2 g 3-[3-
- 10 tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-4(S)-yyli]-propionihappometyyliesteriä 400 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia -70 °C:ssa, jonka jälkeen se lämmitetään 1 tunnin kuluessa 0 °C:seen ja siihen lisätään 30 minuutin kuluttua 300 ml
- 15 kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja 400 ml vettä. Otsikossa mainittu yhdiste saadaan uuttamalla dietyylieetterillä ja sen jälkeen vakuumittislaamalla: kieh.p._{0,003} = 95-98 °C; $[\alpha]_D^{20} = +23,7$ (c=1,0 CHCl₃:ssa); $R_f(D) = 0,42$; FAB-MS: (M+H)⁺ = 316.
- 20 Alkuaineanalyysi kaavalle C₁₆H₂₉NO₅
laskettu: C 60,93 %; H 9,27 %; N 4,44 %
saatu : C 61,10 %; H 9,14 %; N 4,66 %.

o) 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-4(S)-yyli]-propionihappometyyliesteri

- 25 Liuokseen, jossa on 159,5 g 4(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-5-hydroksivaleriaanahappometyyliesteriä ja 3 g p-tolueenisulfonihappohydraattia 500 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0 °C:ssa 120 ml isopropenyylimetyylieetteriä. Reaktiosesta sekoitetaan 2 tuntia 0 °C:ssa ja 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja haihdutetaan.
- 30 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan FC:llä (800 g piihappogeeliä, ajoliuos E): $[\alpha]_D^{20} = +20,5$ (c=0,8 CHCl₃:ssa); $R_f(D) = 0,24$; MS (M)⁺ = 287.
- 35

p) 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-5-hydroksivaleriaa-
nahappometyyliesteri

130,5 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliglutamiinihappo-5-me-
5 tyyliesteriä ja 76,7 ml trietyyliamiinia liuotetaan 500
ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään tipoittain -20 °C:
ssa 76 ml kloorimuuraishappometyyliesteriä argonatmos-
fäärissä. Sekoitetaan 20 minuuttia -15 °C:ssa, jonka jäl-
keen lisätään 30 minuutissa annoksittain 10 g litiumboo-
10 rihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia -20
°C:ssa, jonka jälkeen se hapotetaan 2 N rikkihapolla pH-
arvoon 3 ja lopuksi uutetaan etikkaesterillä. Raakatuote
puhdistetaan kiteyttämällä etikkaesteri/heksaanista. Saa-
daan otsikossa mainittu yhdiste: sul.p. 48-49 °C; $R_f(O) =$
15 0,58, $R_f(V) = 0,46$; $[\alpha]^D = -11,5$ (c=0,96 CHCl₃:ssa); FAB-
MS: (M+H)⁺ = 248.

Alkuaineanalyysi kaavalle C₁₁H₂₁NO₅

laskettu: C 53,43 %; H 8,56 %; N 5,66 %

saatu : C 53,22 %; H 8,64 %; N 5,67 %.

q) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliglutamiinihappo-5-metyy-
liesteri

100 g (S)-glutamiinihappo-5-metyyliesteriä ja 52,1 g nat-
25 riumbikarbonaattia liuotetaan 300 ml:aan vettä ja 300 ml:
aan dioksaania. Tähän liuokseen lisätään huoneen lämpöti-
lassa 150 g di-tert.-butyyliidikarbonaattia. 3 tunnin ku-
luttua huoneen lämpötilassa reaktioseos laimennetaan 370
ml:lla 2 M kaliumvetysulfaattiliuosta ja tuote uutetaan
30 etikkaesterillä. Otsikossa mainittu yhdiste saadaan ki-
teyttämällä dietyylietteri/heksaanista: sul.p. 75-76 °C;
 $[\alpha]^D = -10,8$ (c=1,0 etikkahapossa); $R_f(D) = 0,43$.

r) 3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini
35 saadaan hydraamalla 495 mg N-bentsyylioksikarbonyyli-
3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 100

mg:n palladium/hiili-katalyyttiä (10% Pd:tä) läsnäollessa 20 ml:ssa metanolia huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 4 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan Hyflolla[®] ja haihdutetaan. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste puhtaana
 5 öljynä: $R_f(D) = 0,28$; $R_f(II) = 3,5$ min; FAB-MS: $(M)^+ = 191$.

s) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

10

1,87 g N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappoa ja 5 ml N,N-dimetyyliformamididimetyyliasettaalia kuumennetaan 20 ml:ssa tolueenia 4 tunnin kuluessa 80 °C:seen. Reaktioseos haihdutetaan ja
 15 jäännös puhdistetaan FC:llä (50 g piihappogeeliä, ajoliuos D): $R_f(D) = 0,29$; MS: $(M)^+ = 325$.

t) N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihapo

20

5 g kinoliini-3-karboksyylihappoa hydrataan 5 g:n Raney-nikkeliä läsnäollessa huoneen lämpötilassa 100 ml:ssa 1 N natriumhydroksidia 16 tunnin ajan 5,1 baarissa (5 atm). Reaktioseos suodatetaan Hyflolla[®] ja siihen lisätään 0-5
 25 °C:ssa 100 ml tetrahydrofuraania ja 6 g kloorimuurahais-happobentsyyliesteriä. 1 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutetaan puoleen tilavuuteen ja uutetaan dietyylieetterillä. Vesipitoinen faasi hapotetaan sen jälkeen pH-arvoon 2,5 ja uutetaan metyleenikloridilla. Otsikossa
 30 mainittu yhdiste saadaan puhtaassa muodossa kiteyttämällä se uudestaan dietyylieetteri/heksaanista: sul.p. 113 °C; $R_f(X) = 0,43$; MS: $(M)^+ = 311$.
 Analyysi kaavalle $C_{11}H_{17}NO_4$
 laskettu: C 69,44 %; H 5,50 %; N 4,50 %
 35 saatu : C 69,27 %; H 5,68 %; N 4,49 %.

Esimerkki 2: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimahppo-1-(N-butyyli)amidi-7-(N-naft-1-yyli)amidi

- 5 Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 195 mg:sta (30,4N-isopropyyli-deeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimahppo-1-(N-butyyli)amidi-7-(N-naft-1-yyli)amidia ja puhdistamalla FC:llä
 10 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S). Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,22$; $R_f(Y) = 0,43$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 422$.

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

15

a) (30,4N-isopropyyliideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimahppo-1-(N-butyyli)amidi-7-(N-naft-1-yyli)amidi

- 20 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan sekoittamalla 370 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihahppo(N-butyyli)amidia, 0,56 ml etyyliidi-isopropyyliamiinia, 413 mg bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridia, 350 mg 1-naftyyliamiinia ja 10 mg 4-DMAP:tä 5 ml:ssa metyleenikloridia
 25 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 70 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos Z ja Y). Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(Y) = 0,50$.

30

Esimerkki 3: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 5 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 150 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyyllipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
- 10 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyyllipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 0,25 ml:sta 1,2,3,4-tetrahydrokinoliniinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidin kautta ($R_f(Y) = 0,36$): $R_f(S) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 432$.

15

Esimerkki 4: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(2,3-dihydroindol-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

20

- Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyyllipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
- 25 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyyllipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 0,120 ml:sta indoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(2,3-dihydroindol-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidin kautta ($R_f(Y) = 0,71$):
- 30 $R_f(S) = 0,33$, $R_f(T) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 418$.

Esimerkki 5: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-(N-fenylyli)amidi

- 5 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 0,1 ml:sta aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-N-tert.-butoksykarbonyyliamino-3-(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyli-heptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-(N-fenylyli)amidin ($R_f(Y) = 0,63$) kautta ja puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos
- 10 N): $R_f(S) = 0,36$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 392$.

Esimerkki 6: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-(metoksykarbonyyliaminometyyli)fenylyli]]amidi

- 20 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 473 mg:sta 2-(metoksykarbonyyliaminometyyli)aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-(metoksykarbonyyliaminometyyli)fenylyli]]amidin ($R_f(B) = 0,35$)
- 25 kautta ja puhdistamalla piihappogeelillä (ajoliuos S): $R_f(S) = 0,24$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 479$.

- 35 Käytetty amiinikomponentti saadaan lähtemällä 2,0 g:sta 2-(aminometyyli)aniliinia, joka liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia ja saatetaan reagoimaan 1,3 ml:n kanssa

kloorimuuraishaishappometyyliesteriä 3,1 ml:n di-isopropyylietyyliamiinia läsnäollessa 5 °C:ssa. Puhdistetaan 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A), jonka jälkeen saadaan 2-(metoksikarbonyyliaminometyyli)aniliini: $R_f(A) = 0,23$;

5 $R_f(Z) = 0,31$.

Esimerkki 7: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(4-brominaft-1-yyli)]amidi

10

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-

15 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 233 mg:sta 4-brominaftyyliamiinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(4-brominaft-1-yyli)]amidin ($R_f(Y) =$

20 0,61) kautta: $R_f(S) = 0,20$, $R_f(T) = 0,28$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

Esimerkki 8: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(5,6-dihydrofenantridinokarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

25

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-

30 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 190 mg:sta dihydrofenantridiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(5,6-dihydrofenantridino-

35 karbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(Y) = 0,61$) kautta: $R_f(S) = 0,36$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 480$.

Lähtöaineena käytetty 5,6-dihydrofenantridiini valmiste-
taan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 5,0 g 6(5H)-fenantridinonia pelkistetään 50 ml:ssa tetra-
hydrofuraania lisäämällä 1,46 g litiumaluminiumhydridiä
5 26 tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa. Raakatuotteen
puhdistaminen tapahtuu FC:llä 250 g:lla piihappogeeliä
dikloorimetaanilla: R_f (metyleenikloridin ja heksaanin
1:1-seos) = 0,25.

- 10 Esimerkki 9: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yylikarbonyyli)-ok-
taanihappo(N-butyyl)amidi

- Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
mällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl-
li)amidia ja 0,14 ml:sta 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia
20 (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahyd-
roisokinolin-2-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)-
amidin ($R_f(Y)$ = 0,49) kauttaja puhdistamalla 30 g:lla
piiuhappogeeliä (ajoliuos N): $R_f(S)$ = 0,28, $R_f(T)$ = 0,44;
25 FAB-MS: $(M+H)^+$ = 432.

- Esimerkki 10: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyy-
liheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-
(formyyliaminometyyli)fenyyli]]amidi

- 30 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
mällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl-
li)amidia ja 394 mg:sta 2-(formyyliaminometyyli)aniliinia

(30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappon-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-(formyyliaminometyyli)fenyyli]]amidin ($R_f(O) = 0,46$) kautta: $R_f(T) = 0,38$;

5 FAB-MS: $(M+H)^+ = 449$.

Käytetty amiinikomponentti valmistetaan saattamalla 2,6 g 2-(aminometyyli)aniliinia, joka on liuotettu 50 ml:aan metyleenikloridia, reagoimaan muurahaishappon-4-nitrofenyyliesterin kanssa 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Puhdistamalla 250 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos N) saadaan 2-(formyyliaminometyyli)aniliini: $R_f(N) = 0,22$.

15 Esimerkki 11: 4(S)-formyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappon-1-(N-butylyli)amidi-7-(N-fenyyli)amidi

28 mg 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappon-1-(N-butylyli)amidi-7-(N-fenyyli)amidia (esimerkki 5) ja 16 mg muurahaishappon-4-nitrofenyyliesteriä sekoitetaan 2 ml:ssa dikloorimetaania 2 tunnin ajan. Haihdutettu raakatuote puhdistetaan lopuksi 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos O): $R_f(T) = 0,42$; FAB-MS $(M+H)^+ = 420$.

25 Esimerkki 12: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappon(N-butylyli)amidi

30 Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 30 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappon(N-butylyli)amidia (diastereomeeri I, esi-
35 merkki 13) ja puhdistamalla FC:llä (5 g piihappogeeliä,

ajoliuos O ja U) puhtaana stereoisomeerina: ($R_f(U) = 0,71$;
 $R_f(II) = 3,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 456$.

Esimerkki 13: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 30 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia (diastereomeeri II) ja puhdistamalla FC:llä (5 g piihappogeeliä, ajoliuos O ja U): ($R_f(U) = 0,75$; $R_f(II) = 4,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 456$.

Edellä esitetyissä esimerkeissä 12 ja 13 lähtöaineena puhtaiden 3(R)- tai 3(S)-stereoisomeerien muodossa käytetty (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi valmistetaan lähtemällä 60 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 0,05 ml:sta piperidiini-3(R,S)-karboksyylihappoetyyliesteriä. Saatu diastereomeeriseos erotetaan FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A ja etikkaesteri). Saadaan diastereomeeri I: $R_f(A) = 0,20$ ja diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,13$.

Esimerkki 14: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-9-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli)nonaanihappo(N-butyli)amidi

- 5 Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 90 mg:sta (4O,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-9-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli)nonaanihappo(N-butyli)amidia: $R_f(S) = 0,44$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 418$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 15 a) (4O,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-(hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-9-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli)nonaanihappo(N-butyli)amidi

- 174 mg 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-jodi-2,2-dimetyyllibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia sekoitetaan 2 ml:ssa 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 100 °C:ssa 6 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan suurtyhjössä ja saatu raakatuote puhdistetaan 65 g:lla piihappogeeliä metyleenikloridin ja dietyylieetterin 20:1-seoksella. Saadaan
20 otsikossa mainittu yhdiste kellertävänä öljynä: $R_f(\text{metyleenikloridin ja dietyylieetterin } 20:1\text{-seos}) = 0,21$.

- 25 b) 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-jodi-2,2-dimetyyllibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 30 Liuokseen, jossa on 300 mg 3-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyllibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia (esimerkki 1c) 5 ml:ssa metyleenikloridia,
35 lisätään 0 °C:ssa 168 mg N-jodisukkinimidiä ja 196 mg

trifenyylifosfiinia ja reaktioseosta sekoitetaan 7 tuntia. Raakatuotteen puhdistaminen tapahtuu tavalliseen tapaan, tavanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen 65 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B) otsikossa mainituksi yhdisteeksi: $R_f(B) = 0,55$.

Esimerkki 15: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-karboksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)

49 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-karboksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi) (esimerkistä 1) sekoitetaan 1 ml:ssa 1 N natriumhydroksidia ja 2 ml:ssa dioksaania 1 tunnin ajan 25 °C:ssa. Reaktioseos hapotetaan 1,05 ml:lla 2 N suolahappoliuosta, haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos V ja W). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,09$; $R_t(I) = 17,0/18,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 476$.

Esimerkki 16: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi) ja 213 mg:sta 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (valmistetaan H.Bartsch'in ja O.Schwarz'in julkaisussa Arch.Pharm. 315, 538 (1982) kuvaaman menetelmän mukaan) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-

bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(Y) = 0,51$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,34$, $R_f(T) = 0,39$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

- 5 Esimerkki 17: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidi
- 10 25 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia sekoitetaan 10 mg:n kanssa muurahaishappo-4-nitrofenyyli-esteriä 2 ml:ssa dikloorimetaania 26 tunnin ajan huoneen
- 15 lämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan sen jälkeen FC:llä (ajoliuos S) 20 g:lla piihappogeeliä. Saadaan puhdas ot-sikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,49$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 534$.
- 20 Esimerkki 18: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 25 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 267 mg:sta 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (valmistetaan R.C.M. Butleretal'in julkaisussa J.Heterocyclic Chem. 22, 177 (1985) kuvaaman menetelmän mukaan) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
- 30 (N-butyyli)amidin ($R_f(Y) = 0,44$) kautta ja puhdistamalla
- 35

FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S) diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,36$, $R_f(T) = 0,40$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 508$.

5 Esimerkki 19: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 218 mg:sta 3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (valmistetaan H.Bartsch'in ja O.Schwarz'in julkaisussa Arch.Pharm. 315, 538 (1982) kuvaaman menetelmän mukaan) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(Y) = 0,80$) kautta diastereomeerien seoksena: $R_f(S) = 0,38$, $R_f(T) = 0,47$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

25 Esimerkki 20: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

28 mg 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia liuotetaan 2 ml:aan 4 N suolahappoa dioksaanissa ja sekoitetaan 30 minuuttia 20 °C:ssa. Reaktioseos laimennetaan dioksaanilla ja lyofilisoidaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (5 g piihappogeeliä, ajoliuos N ja O). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomee-

riseoksena: $R_f(O) = 0,32$; $R_t(I) = 23,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 532$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

5

a) 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

10

Seosta, jossa on 41 mg (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia, 4 mg p-tolueenisulfonihappohydraattia ja 3 ml metanolia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen, kun reaktio on loppunut (DC-kontrolli) lisätään 1 ml toluenia ja lopuksi reaktioseos haihdutetaan. Näin saatu raakatuote puhdistetaan FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuksena etikkaesteri). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,10$.

15

20

25

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

30

35

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 57 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia, 66 mg:sta bis-(2-okso-3-oksatsolidinyyli)fosfiinihappokloridia, 58 mg:sta 3(R,S)-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 0,08 ml:sta trietyyliamiinia esimerkkinä 2a) mukaisesti ja puhdistamalla FC:llä (20 g piihappogeeliä, ajoliuos B). Otsikossa mainittu yhdiste saadaan dia-

stereomeeriseoksena: $R_f(A) = 0,31/0,34$; $R_f(II) = 26,3/26,6$ min.

c) 3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 367 mg:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_f(A) = 0,62$; MS: $(M)^+ = 233$.

d) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsiksosa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1s) mukaisesti lähtemällä 622 mg:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappoa ja 2,2 ml:sta N,N-dimetyyliformamidi-tert.-butyyliasetaalia ja puhdistamalla FC:llä (50 g piihappogeeliä, ajoliuos G ja E): $R_f(D) = 0,48$; MS: $(M)^+ = 367$.

Esimerkki 21: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkin 20) mukaisesti valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 88 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia ja 1 ml:sta 4 N suolahappoa dioksaanissa ja puhdistamalla FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos N ja O). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste puhtaana stereoisomeerina: $R_f(O) = 0,25$; $R_f(I) = 19,7$ min.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-(N-butyli)amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 20a) mukaisesti lähtemällä 150 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidia ja 5 mg:sta p-tolueenisulfonihappohydraattia ja puhdistamalla FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos A): $R_f(X) = 0,45$, $R_f(O) = 0,74$; $R_t(II) = 26,4$ min.

10

15

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

20

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 183 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 115 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja puhdistetaan FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos A): $R_f(A) = 0,32$.

25

30

c) 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

35

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 495 mg:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_t(II) = 3,5$ min; $[\alpha]^D = -25,6$ (c=0,7 etanolissa).

d) N-bentsyylioksidikarbonyyli-3(R)- tai -3(S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan 1,5 g:sta N-bentsyylioksidikarbonyyli-3(R,S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 1s) keskipainekromatografoimalla kiraalisella CA-1-pylväällä eluointiaineena 95%:inen etanoli: $[\alpha]_D^{25} = -5,4$ (c=1,0 kloroformissa).

10 Esimerkki 22: (S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Esimerkin 21) mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 59 mg:sta 5(S)-tert.-butoksidikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidia puhtaana stereoisomeerina: $R_f(O) = 0,25$, $R_f(I) = 19,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

25 a) 5(S)-tert.-butoksidikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan kuten esimerkissä 20a) kuvataan lähtemällä 126 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksidikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidia ja 5 mg:sta p-tolueenisulfonihappohydraattia: $R_f(X) = 0,44$, $R_f(O) = 0,74$; $R_f(II) = 26,5$ min.

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 183 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 115 mg:sta 3(R)-tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla: $R_f(A) = 0,32$.

10

c) 3(R)-tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

15

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 495 mg:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R)- tai -3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_t(II) = 3,5$ min; $[\alpha]^D = +25,1$ (c=0,66 etanolissa).

20

d) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R)- tai -3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 1,5 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 1s) keskipaine-kromatografoimalla kiraalisella CA-1-pylväällä eluointiaineena 95%:inen etanoli: $[\alpha]^D = +5,5$ (c=0,9 kloroformissa).

30

Esimerkki 23: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 5 Esimerkin 21) mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 29 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia ja 2 ml:sta 4 N
- 10 suolahappoa dioksaanissa ja puhdistamalla FC:llä (5 g piihappogeeliä, ajoliuos N ja O): $R_f(O) = 0,11$, $R_f(I) = 18,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 503$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

15

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

20

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 20a) kuvatulla tavalla lähtemällä 40 mg:sta (40,5N-isopropyliideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-

25 (N-butyyli)amidia ja puhdistamalla FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos N) saadaan diastereomeeriseoksena: $R_f(O) = 0,30/0,33$.

30

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

35

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan stereoisomeerien seoksena lähtemällä 92 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-

li-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dime-
 tyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropioni-
 happo(N-butyyl)amidia ja 123 mg:sta 1,2,3,4-tetrahydro-
 kinoliini-3(R,S)-karboksyylihappo(N,N-dimetyyli)amidia
 5 esimerkin 2a) mukaisesti ja puhdistetaan FC:llä 30 g:lla
 piihappogeeliä ajoliuosgradientti A:sta etikkaesteriin:
 $R_f(A) = 0,11/0,13$; $R_t(II) = 17,2/17,4$ min.

10 c) 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappo-
(N,N-dimetyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r) mu-
 kaisesti lähtemällä 620 mg:sta N-bentsyylioksidikarbonyyli-
 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappo(N,N-
 15 dimetyyli)amidia ja puhdistetaan kiteyttämällä uudestaan
 dietyylieetteri/heksaanista: sul.p. 130 °C.

20 d) N-bentsyylioksidikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-
3(R,S)-karboksyylihappo(N,N-dimetyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkissä 1a) kuva-
 tulla tavalla lähtemällä 0,6 g:sta N-bentsyylioksidikarbo-
 nyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihap-
 poa, 0,55 ml:sta 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropenyylimii-
 25 nia ja 0,3 ml:sta dimetyyliamiinia ja puhdistetaan FC:llä
 (50 g piihappogeeliä, ajoliuos-gradientti A:sta etikkaes-
 teriin): $R_f(A) = 0,15$; MS: (M)⁺ = 338.

30 Esimerkki 24: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[2(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-
bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
amidi

35 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
 tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
 mällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksidikarbonyyli-4(S)-(3-

karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyy-
li)amidia ja 205 mg:sta 2(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-
3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylidee-
5 ni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-3,4-
dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaani-
happo(N-butyyli)amidin ($R_f(Y) = 0,33$) kautta diastereo-
merien seoksena: $R_f(S) = 0,27$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

10

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
esimerkiksi seuraavasti:

Seosta, jossa on 600 mg 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-di-
15 hydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esimerkki 16) ja 1,2 ml
butyyliamiinia, sekoitetaan 1 tunti 60 °C:ssa. Reaktio-
seos haihdutetaan ja puhdistetaan suoraan FC:llä 50 g:lla
piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja dietyy-
lieetterin 20:1-seos. Saadaan 2(R,S)-butyyliaminokarbo-
20 nyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini: $R_f(\text{metyleenikloridin ja dietyylieetterin 20:1-seos}) = 0,32$.

25

Esimerkki 25: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[3(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
kinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

30

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
mällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
30 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyy-
li)amidia ja 204 mg:sta 3(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-
1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-
5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
35 trimetyyli-8-[3(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tet-
rahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-

amidin ($R_f(Y) = 0,18$) kautta diastereomeerien seoksena:
 $R_f(S) = 0,16$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 531$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 5 esimerkiksi seuraavasti:

Seosta, jossa on 500 mg 3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-
 tetrahydrokinoliinia (esimerkki 1r) ja 1 ml n-butyylim-
 amiinia, sekoitetaan 1 tunti 60 °C:ssa. Raakatuote puh-
 10 distetaan FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos Z)
 saadaan 3(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
 kinoliini: $R_f(Z) = 0,21$.

Esimerkki 26: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
 15 li-8-[3(R,S)-morfolinokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
 lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylim)amidi

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
 tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
 20 mällä 183 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylim)
 amidia ja 195 mg:sta 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-
 3(R,S)-karboksyylhappomorfoliiniamidia (40,5N-isopro-
 25 pylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydrok-
 si-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-morfolinokarbonyyli-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 (N-butyylim)amidin ($R_f(\text{etikkaesteri}) = 0,22$; $R_t(\text{II}) =$
 17,1/16,8 min) kautta ja puhdistamalla 5 g:lla piihappo-
 30 geeliä (ajoliuos N ja O) diastereomeerien seoksena: $R_f(O)$
 $= 0,08$, $R_t(I) = 18,1$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 545$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 35 esimerkiksi seuraavasti:

- 1,2 g N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
liini-3(R,S)-karboksyylihappoa, 1,1 ml 1-kloori-N,N,2-
trimetyyllipropenyylimiinia ja 0,67 ml morfoliinia, saa-
tetaan reagoimaan esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla. Raa-
5 katuote puhdistetaan FC:llä (50 g piihappogeeliä, ajoliu-
osgradientti A:sta etikkaesteriin), saadaan N-bentsyyli-
oksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karbok-
syylihappomorfoliiniamidi: $R_f(A) = 0,24$; MS: $(M)^+ = 380$.
- 10 1,52 g N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
liini-3(R,S)-karboksyylihappomorfoliiniamidia saatetaan
reagoimaan esimerkin 1r) mukaisesti. Kiteyttämällä uudes-
taan metyleenikloridi/heksaanista saadaan 1,2,3,4-tetra-
hydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappomorfoliiniamidi:
15 sul.p. 155 °C; $R_f(O) = 0,78$.

Esimerkki 27: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-
bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)-
20 amidi

- 92 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-
sin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi (esi-
25 merkki 18)) liuotetaan 3 ml:aan 5 N metyyliamiiniliuosta
dimetyyliformamidissa ja annetaan olla 26 tuntia huoneen
lämpötilassa. Puhdistamalla saatu raakatuote FC:llä (ajo-
liuos T) 50 g:lla piihappogeeliä, saadaan otsikossa mai-
nittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(T) = 0,26/0,31$;
30 FAB-MS: $(M+H)^+ = 507$.

Esimerkki 28: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 27) mukaisesti 30 mg:sta 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidia (esimerkki 16) ja 2 ml:sta 5 N metyyliamiiniliuosta dimetyyliformamidissa: $R_f(S) = 0,14$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 491$.

10

Esimerkki 29: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

15

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 123 mg:sta 3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(Y) = 0,39$) kautta ja puhdistamalla 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos T) diastereomeerien seoksena: $R_f(T) = 0,39$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 474$.

25

30

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

35

868 mg 1-bentsyyli-3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia hydrataan 100 ml:ssa tetrahydrofuraania 100 mg:n

palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa, kunnes yhdiste on tyydyttynyt. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutettu suodos puhdistetaan FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,29$; $R_f(D) = 0,08$.

b) 1-bentsyyli-3(R,S)-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

10

0,78 ml oksalylikloridia liuotetaan 15 ml:aan dikloorimetaania ja jäähdytetään -65°C :seen. Tässä lämpötilassa lisätään tipoittain ensin 0,85 ml dimetyylisulfoksidia, jonka jälkeen liuos, jossa on 1,6 g 1-bentsyyli-3(R,S)-(1-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 3,3 ml trietyyliamiinia 25 ml:ssa dikloorimetaania. 3 tunnin kulu-
luttua lisätään 10 ml 20%:ista kaliumvetysulfaattiliuosta. Raakatuote uutetaan dikloorimetaanilla ja puhdistetaan FC:llä 500 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D): $R_f(D) = 0,27$.

20

c) 1-bentsyyli-3(R,S)-(1-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25

0,435 g:aan magnesiumjauhetta, joka on suspendoitu 50 ml:aan dietyylieetteriä, lisätään tipoittain 1,12 ml metyylijodidia 10 minuutissa. Sekoitetaan 0,5 tuntia, jonka jälkeen lisätään tipoittain 1,5 g 1-bentsyyli-3(R,S)-formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia liuotettuna 10 ml:aan dietyylieetteriä. Sekoitetaan 0,5 tuntia, jonka jälkeen kaadetaan jääveteen. Dikloorimetaanilla uutettu raakatuote puhdistetaan FC:llä 150 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(B) = 0,31$; $R_f(D) = 0,15$.

30

d) 1-bentsyyli-3(R,S)-formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

5,4 g 1-bentsyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saatetaan reagoimaan lähtemällä 2,8 ml:sta oksalyylidikloridia, 3,0 ml:sta dimetyylisulfoksidia ja 12 ml:sta trietyyliamiini esimerkin 29b) mukaisesti. Puhdistetaan FC:llä 500 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D): $R_f(D) = 0,26$; $R_f(B) = 0,41$.

e) 1-bentsyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

6,24 g 1-bentsyyli-3(R,S)-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia liuotetaan 60 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 920 mg litiumboorihydridiä ja sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Lopuksi lisätään tiipottain 120 ml metanolia samalla jäällä jäähdyttäen, reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja tuote puhdistetaan FC:llä 250 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos Z): $R_f(Z) = 0,36$.

f) 1-bentsyyli-3(R,S)-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

5,6 g 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappoa (esimerkki 1t)) sekoitetaan 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, johon lisätään 12,7 ml bentsyylibromidia ja 25,1 g kesiumkarbonaattia, 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutettu raakatuote puhdistetaan lopuksi FC:llä 250 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos}) = 0,31$.

Esimerkki 30: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-glysinyylikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)

5

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi)amidia ja 384 mg:sta 2(R,S)-(tert.-butoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-(tert.-butoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin ($R_f(Y) = 0,45$) kautta ja puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos U) diastereomeerien seoksena: $R_f(U) = 0,26$; $R_f(V) = 0,52$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 535$.

20

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

25

1,0 g 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia ja 1,2 g glysiini-tert.-butyyliesteriä 10 ml:ssa tolueenia kuumennetaan 80 °C:seen. 5 tunnin kuluttua haihdutetaan ja FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos Z) eristetään puhdas 2(R,S)-(tert.-butoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini: $R_f(Z) = 0,38$.

30

Esimerkki 31: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

- 5 Esimerkeissä 20 ja 20a) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 58 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,10$) kautta ja puhdistamalla FC:llä (5 g pihappogeeliä, 15 ajoliuos N): $R_f(O) = 0,20$, $R_f(I) = 20,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 20 a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi
- 25 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 69 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia, 0,01 ml:sta oksalyylidikloridia, 45 mg:sta 3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, 0,08 ml:sta di-isopropyylietyyliamiinia ja 3 mg:sta 4-DMAP:tä esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja puhdistetaan FC:llä (20 g pihappogeeliä, 30 ajoliuos B). Otsikossa mainittu yhdiste saadaan diastereomeeriseoksena: $R_f(A) = 0,30$.
- 35

b) 3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 1,55 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,62$, $R_t(II) = 4,7$ min.

c) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1s) mukaisesti lähtemällä 1,5 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihappoa ja 3,7 ml:sta N,N-dimetyyliformamididietyyliasetaaliala ja puhdistetaan FC:llä (100 g piihappogeeliä, ajoliuos D ja B). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,75$, MS: $(M)^+ = 339$.

20 Esimerkki 32: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-isopropoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 20 ja 20a) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 41 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-isopropoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-isopropoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,15$, $R_t(II) = 17,7$ min) kautta: $R_f(O) = 0,28$, $R_t(I) = 21,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 518$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) (4*O*,5*N*-isopropylideeni)-5(*S*)-tert.-butoksykarbonyyli-
amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R*,*S*)-iso-
 5 propoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbo-
nyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 69 mg:sta
 3-[*N*-tert.-butoksykarbonyyli-4(*S*)-(3-karboksi-2,2-dime-

10 tyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(*S*)-
yyli]-2(*R*)-metyylipropionihappo(*N*-butyyli)amidia ja 88
 mg:sta 3(*R*,*S*)-isopropoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-

kinoliinia esimerkin 31a) mukaisesti diastereomeeriseks-

na ja puhdistetaan FC:llä (20 g piihappogeeliä, ajoliuos

15 B): $R_f(A) = 0,34$, $R_f(II) = 32,7/32,8$ min.

b) 3(*R*,*S*)-isopropoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
liini

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1r)
 mukaisesti lähtemällä 2,19 g:sta *N*-bentsyylioksykarbo-

nyyli-3(*R*,*S*)-isopropoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-

kinoliinia: $R_f(D) = 0,37$; MS: $(M)^+ = 219$.

25 c) *N*-bentsyylioksykarbonyyli-3(*R*,*S*)-isopropoksykarbonyy-
li-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 1s) mu-

kaisesti lähtemällä 1,87 g:sta *N*-bentsyylioksykarbonyyli-

30 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(*R*,*S*)-karboksyylihappoa ja
 5,1 ml:sta *N,N*-dimetyyliformamididi-isopropyyliasetaalii:

$R_f(A) = 0,78$; MS: $(M)^+ = 353$.

Esimerkki 33: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

5 Esimerkeissä 20 ja 20a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 74 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butylyli)amidia 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(A) = 0,29$) kautta: $R_f(O) = 0,20$, $R_f(I) = 21,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 510$.

15

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

20

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 69 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 85 mg:sta 6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia kuten esimerkiksi 31a) kuvataan ja puhdistamalla FC:llä (20 g piihappogeeliä, ajoliuos B): $R_f(A) = 0,50$.

30

b) 6-bromi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan 6,7 g:sta 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 2,7 ml:sta bromia Z.Hoffman'in ja W.Königs'in julkaisussa Chemische Berichte, 16, 727 (1883) kuvaaman menetelmän mukaan.

35

Esimerkki 34: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[6-bromi-3-(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 5 Esimerkeissä 20 ja 20a) vastaaville reaktiovaiheille kuvatu-
vatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemäl-
lä 320 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-but-
oksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
[6-bromi-3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
10 lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia ($R_f(A)$
= 0,31; $R_t(I)$ = 29,6 min), joka saadaan esimerkissä 1a)
kuvatun menetelmän mukaisesti lähtemälä 228 mg:sta 3-[N-
tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyyli-
propyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolin-5(S)-yyli]-
15 2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 240 mg:sta
6-bromi-3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
kinoliinia, 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hyd-
roksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[6-bromi-3(R,S)-etoksikarbo-
nyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaa-
20 nihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(X)$ = 0,50, $R_t(II)$ = 26,9/27,1
min) kautta diastereomeerien seoksena: $R_f(O)$ = 0,21, $R_t(I)$
= 22,7 min; FAB-MS: $(M+H)^+$ = 582.

- Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
25 esimerkiksi seuraavalla tavalla:
Esimerkin 33b) mukaisesti 6-bromi-3(R,S)-etoksikarbonyy-
li-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini saadaan lähtemälä 410 mg:
sta 3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia
ja 0,11 ml:sta bromia: $R_f(D)$ = 0,15; MS: $(M)^+$ = 285.

- 30 Esimerkki 35: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-
sin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 35 Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-

mällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo(N-butyyl)amidia ja 581 mg:sta 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (esimerkki 18) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin kautta, puhdistus 80 g:lla piihappogeeliä, ajoliuosgradienttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin seokset, suhteesta 20:1 suhteeseen 1:1: R_f (metyleenikloridin ja dietyylieetterin 1:1-seos) = 0,43) ja puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S): R_f (S) = 0,32; FAB-MS: (M+H)⁺ = 494.

15

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla.

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo(N-butyyl)amidi

20

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 1b) mukaisella hapetuksella lähtemällä 268 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyyl)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo(N-butyyl)amidia, 802 mg:sta natriumperjodaattia, 17 mg:sta rutenium(III)kloridihydraattia 5 ml:ssa asetonitriiliä, 5 ml:ssa hiilitetrakloridia ja 10 ml:ssa vettä. Puhdistus tapahtuu 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos U): R_f (U) = 0,33.

30

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo(N-butyyli)amidi

5 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 1c) mukaisesti lähtemällä 490 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo-(N-butyyli)amidia ja 396 mg:sta tetrabutyyliammoniumfluoriditrihydraattia. Puhdistus tapahtuu 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuoksena etikkaesteri): R_f (etikkaesteri) = 0,40.

15 c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo(N-butyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan siten, että 500 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyyli)-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappoa saatetaan reagoimaan 15 ml:ssa tetrahydrofuraani -40 °C:ssa 0,2 ml:n kanssa N-metyylimorfoliinia ja 0,26 ml:n kanssa kloorimuurahaishappoisobutyyliesteriä ja reaktioseokseen lisätään 1 tunnin kuluttua 0 °C:ssa 0,75 ml n-butyyliamiinia. Tunnin kuluttu huoneen lämpötilassa tämä seos kaadetaan 1 N suolahappoon ja amidi uutetaan metyleenikloridilla. Puhdistetaan 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(B) = 0,28$, $R_f(T) = 0,60$.

30

d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyyli)-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-propionihappo

35 1,48 g 4-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyyli)-1,3-

oksatsolidin-5(S)-yyli]-buteeni-(1):tä hapetetaan seok-
 sessa, jossa on 21 ml asetonitriiliä, 21 ml hiilitetra-
 kloridia ja 39 ml vettä, 78 mg:lla rutenium(III)kloridi-
 hydraattia ja 3,71 g:lla natriumperjodaattia esimerkin
 5 lb) mukaisesti. Raakatuote puhdistetaan 250 g:lla piihap-
 pogeeliä (ajoliuos: ensin T sitten U). Saadaan otsikossa
 mainittu yhdiste ruskehtavana öljynä: $R_f(T) = 0,25$.

e) 4-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(2,2-
 10 dimetyyli-4-tri-isopropyyilisilyylioksibutyli)-1,3-oksat-
solidin-5(S)-yyli]-buteeni-(1)

1,80 g 6(S)-tert.butoksikarbonyyliamino-8,8-dimetyyli-
 5(S)-hydroksi-10-tri-isopropyyilisilylioksidek-1-eeniä
 15 sekoitetaan seoksessa, jossa on 10 ml metyleenikloridia
 ja 10 ml dimetoksipropaania, 50 mg:n kanssa p-tolueeni-
 sulfonihappohydraattia 2 tunnin ajan huoneen lämpöti-
 lassa. Haihdutetaan, jonka jälkeen puhdistetaan 250 g:lla
 piihappogeeliä ajoliuoksena etikkaesterin ja heksaanin
 20 1:20-seos: $R_f(\text{etikkaesterin ja heksaanin 1:20-seos}) =$
 0,40.

f) 6(S)-tert.butoksikarbonyyliamino-8,8-dimetyyli-5(S)-
 25 hydroksi-10-tri-isopropyyilisilylioksidek-1-eeni

3,70 ml:sta 4-bromi-1-buteenia ja 880 mg:sta magnesium-
 jauhetta valmistetaan etukäteen 50 ml:ssa tetrahydrofu-
 raania 55 °C:ssa Grignard-reagenssi. Tämä liuos lisätään
 sen jälkeen tiptoittain 5-10 °C:ssa liuokseen, jossa on
 30 3,0 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-tri-isopropyy-
 lisilylioksi-4,4-dimetyyliheksanaalia (esimerkki 1g)) 25
 ml:ssa tetrahydrofuraania. Yhden tunnin kuluttua lisäyk-
 sen loppumisesta seos kaadetaan 0,1 N suolahappoliuok-
 seen, uutetaan metyleenikloridilla ja haihdutetaan. Raa-
 35 katuote sisältää molemmat 5(S):5(R)-diastereomeerit suh-
 teessa noin 5:1. Otsikossa mainittu yhdiste (apolaarinen

diastereomeeri) saadaan puhdistamalla 250 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos E): $R_f(E) = 0,30$.

Esimerkki 36: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3,3-bis-(metoksikarbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi)amidia ja 380 mg:sta 3,3-bis-(metoksikarbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3,3-bis-(metoksikarbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin ($R_f(A) = 0,22$) kautta: $R_f(S) = 0,18$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 548$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

1,00 g N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 1s)) deprotonoidaan 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ylimäärällä litiumdi-isopropyyliamidia (1,5 ekvivalenttia) tavanomaisissa reaktio-olosuhteissa ja lopuksi lisätään $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 0,80 ml kloorimuuraishappometyyliesteriä. 30 minuutin kuluttua seos kaadetaan 0,1 N suolahappoon ja uutetaan metyleenikloridilla. Tavanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen saatu raakatuote liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja hydrataan 1,00 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa reaktion loppuun asti. Tuote puhdistetaan 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B), jonka jälkeen saadaan 3,3-bis-(metoksikarbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(B) = 0,50$.

Esimerkki 37: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-7,7-dime-
tyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-
bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-
amidi

5

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuva-
 tulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-
 mällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
 10 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-
 butyyli)amidia ja 215 mg:sta 2(R,S)-metoksikarbonyyli-
 3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropylidee-
 ni-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikar-
 15 bonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyy-
 li]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 30 g:lla
 piihappogeeliä, ajoliuos Z); $R_f(B) = 0,33$) kautta ja puh-
 distamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S)
 diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,35$; FAB-MS: $(M+H)^+ =$
 20 536.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-
 25 dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-
5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyli)-
amidi

970 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-
 30 dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-
 yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyli)amidia
 hapetetaan 2,6 g:lla natriumperjodaattia ja 55 mg:lla ru-
 tenium(III)kloridihydraattia esimerkin lb) mukaisesti.
 Puhdistamalla 165 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S)
 35 saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseokse-
 na: $R_f(S) = 0,44$.

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyli)amidi

5 1,43 g 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tri-isopropyylisilyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyli)amidia käsitellään esimerkin 1c) mukaisesti 1,1 g:lla tetrabutyyliammoniumfluoriditrihydraattia
10 25 ml:ssa tetrahydrofuraania. Puhdistamalla FC:llä 150 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A) saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(A) = 0,40$.

c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tri-isopropyyli-silyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyli)amidi

0,98 g 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(4-tri-isopropyylisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappoa
20 saatetaan reagoimaan 0,4 ml:n kanssa N-metyylimorfoliinia, 0,5 ml:n kanssa kloorimuuraishappoisobutyylimesteriä ja 1,5 ml:n kanssa n-butyliamiinia esimerkin 35c) mukaisesti. Puhdistamalla FC:llä (ajoliuos D) 250 g:lla
25 piihappogeeliä saadaan kahden diastereomeerin seos: $R_f(D) = 0,40/0,31$.

d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(4-tri-isopropyylisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo

3,6 g 4-[N-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(4-tri-isopropyylisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-3(R,S)-isopropyylibuteeni(1):tä
35 hapetetaan 8,3 g:lla natriumperjodaattia ja 176 mg:lla

rutenium(III)kloridihydraattia esimerkin 35d) mukaisesti. Puhdistamalla FC:llä (ajoliuos T) 500 g:lla piihappogee-
liä saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(T) = 0,36$.

- 5 e) 4-[N-tert.-butoksykarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-(4-
tri-isopropyyylisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-1,3-
oksatsolidin-5(S)-yli]-3(R,S)-isopropyylibuteeni(1)

4,4 g 6(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-8,8-dimetyyli-
10 5(S)-hydroksi-3(R,S)-isopropyyli-10-tri-isopropyyylisilyy-
lioksi-8,8,-dimetyylidekeeni(1):tä ja 134 mg p-tolueeni-
sulfonihappohydraattia sekoitetaan 25 ml:ssa metyleeni-
kloridia ja dimetoksipropaania 2 tunnin ajan huoneen läm-
pötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jonka jälkeen se
15 puhdistetaan FC:llä 500 g:lla piihappogee-
liä (ajoliuos D): $R_f(D) = 0,61$.

- f) 6(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-5(S)-hydroksi-
3(R,S)-isopropyyli-10-tri-isopropyyylisilyylioksi-8,8-
20 dimetyylidekeeni(1)

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan 23,9 g:sta 1-bro-
mi-2(R,S)-isopropyyli-3-buteenia (valmistus julkaisun
D.Mesnard et al., C.R.Acad.Sci.Paris, t.277, Serie C-567
25 mukaan), 3,3 g:sta magnesiumjauhetta ja 11,25 g:sta 2(S)-
tert.-butoksykarbonyyliamino-6-tri-isopropyyylisilyyliok-
si-4,4-dimetyyliheksanaalia (esimerkki 1g) esimerkissä
35f) kuvatulla tavalla. Raakatuotteen puhdistaminen ta-
pahtuu FC:llä 900 g:lla piihappogee-
30 liä (ajoliuos E) ja
saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseok-
sena: $R_f(E) = 0,31$.

Esimerkki 38: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[(R,S)-metoksikarbonyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

5

Esimerkeissä 2 ja 2a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyl)amidia (esimerkki 37a) ja 213 mg:sta 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (Arch.Pharmacol.315, 538 (1982)) (40,5N-isopropylideeni-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(Z) = 0,30$) kautta diastereomeerien seoksena: $R_f(S) = 0,34$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

20

Esimerkki 39: 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

25

Esimerkissä 20a) kuvattulla tavalla valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena lähtemällä 535 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia ($R_f(D) = 0,44$), joka valmistetaan 500 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 859 mg:sta 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-

35

bentstiatsiinia esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja puhdistetaan FC:llä 150 g:lla piihappogeeliä ajoliuosgradientissa ajoliuoksesta D etikkaesteriin, ja otsikossa mainittu yhdiste puhdistetaan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D): $R_f(D) = 0,22/0,33$, R_f (etikkaesteri) = $0,39/0,050$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 635$.

Lähtöaineena käytetty 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

880 mg 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (esimerkki 18) liuotetaan 8 ml:aan 3 N metyyliamiiniliuosta dimetyyliformamidissa ja annetaan olla 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen haihdutettu reaktioseos puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D) otsikossa mainituksi yhdisteeksi: $R_f(D) = 0,38$.

Lähtöaineena käytetty diastereomeeripuhdas 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butylyli)amidi saadaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 7,0 g 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butylyli)amidia hapetetaan 12,8 g:lla natriumperjodaattia ja 140 mg:lla rutenium(III)kloridihydraattia esimerkin 1b) mukaisesti ja puhdistamalla 300 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S), saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,44$, $R_f(O) = 0,62$.

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyrylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyryli)amidi

5 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan hydraamalla 10,0 g 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyrylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyryli)amidia 2,0 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (5 % Pd:tä, Degussa) läsnäollessa 200 ml:ssa tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 3 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan Hyflolla[®] ja haihdutetaan. Puhdistus tapahtuu FC:llä 300 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A ja etikkaesteri). Saadaan puhtas otsikossa mainittu yhdiste valkoisina kiteinä: sul.p. 132-133 °C; $R_f(A) = 0,22$; $[\alpha]^D = -46,5$ (c=1,0 kloroformissa); FAB-MS: $(M+H)^+ = 471$.
 10 Analyysi kaavalle $C_{26}H_{50}N_2O_5$
 laskettu: C 66,35 %; H 10,71 %; N 5,95 %
 saatu : C 66,23 %; H 10,86 %; N 5,93 %.

20

c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyrylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyryli)amidi

25 27,5 g 3-[N-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyrylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappoa saatetaan reagoimaan 11,4 ml:n kanssa 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropenyliamiinia ja 10,7 ml:n kanssa n-butyyliamiinia esimerkkinä mukaisesti. Diastereomeeriseos erotetaan FC:llä 800 g:lla piihappogeeliä tolueenin ja etikkaesterin (10:1-seoksesta 3:1-seokseen) ajoliuosgradientilla. Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I):
 30 R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,36; FAB-MS: $(M+H)^+ = 461$ sekä diastereomeeri II: R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,28; FAB-MS: $(M+H)^+ = 461$.

35

d) 3-[N-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)-isopropyylipropionihappo

5 30 g 4-[3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-3(R,S)-isopropyylibuteeni(1):tä hapetetaan 52,8 g:lla natriumperjodaattia ja 600 mg:lla rutenium-(III)kloridihydraattia esimerkin 37d) mukaisesti. Otsi-
10 kossa mainittu yhdiste puhdistetaan FC:llä (ajoliuos B ja D) 900 g:lla piihappogeeliä: $R_f(A) = 0,22$.

e) 4-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-3(R,S)-isopropyylibuteeni(1)

44,8 g 10-bentsyylioksi-6(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-5(S)-hydroksi-3(R,S)-isopropyyli-8,8-dimetyylidekeeni(1):tä ja 1,2 g p-tolueenisulfonihappohydraattia sekoitetaan 150 ml:ssa metyleenikloridia ja 60 ml:ssa dimetoksi-
20 propaania 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jonka jälkeen se puhdistetaan suoraan 900 g:lla piihappogeeliä FC:llä (ajoliuos G): $R_f(D) = 0,56$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 488$.

25 f) 10-bentsyylioksi-6(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-5(S)-hydroksi-3(R,S)-isopropyyli-8,8-dimetyylidekeeni(1)

88,5 g 1-bromi-2(R,S)-isopropyyli-3-buteenia, 13 g magnesiumjauhetta ja 41,9 g 6-bentsyylioksi-2(S)-tert.-
30 butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyliheksanaalia saatetaan reagoimaan esimerkissä 37f) kuvatulla tavalla. Puhdistus tapahtuu FC:llä 1 kg:lla piihappogeeliä (ajoliuos G ja E): $R_f(\text{tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos}) = 0,47$; $R_t(I) = 33,8/34,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

g) 6-bentsyylioksi-2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyliheksanaali

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 28,1 g:sta 6-bentsyylioksi-2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyliheksan-1-olia, 10,5 ml:sta oksalyylikloridia, 11,4 ml:sta dimetyylisulfoksidia ja 45 ml:sta trietyyliamiinia esimerkin 1g) mukaisesti: $R_f(A) = 0,62$; $R_t(I) = 28,1$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 350$.

h) 6-bentsyylioksi-2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyliheksan-1-oli

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 75,2 g:sta 4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyyllibutyyli)-3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiinia ja 2,0 g:sta p-tolueenisulfonihappohydraattia 500 ml:ssa metanolia esimerkin 20a) mukaisesti: $R_f(A) = 0,31$; FAB-MS $(M+H)^+ = 352$.

Analyyysi kaavalle $C_{20}H_{33}NO_4$
laskettu: C 68,34 %; H 9,46 %; N 3,99 %
saatu : C 68,14 %; H 9,37 %; N 3,98 %.

i) 4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyyllibutyyli)-3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiini

Suspensioon, jossa on 10 g kaliumhydridiä 300 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0 °C:ssa liuos, jossa on 55 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyyllibutyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidiinia (esimerkki 1j) liuotettuna 150 ml:aan tetrahydrofuraania. Sekoitetaan yhden tunnin ajan 25 °C:ssa, jonka jälkeen jäähdytetään 0°C:seen ja lisätään tipoittain 23 ml bentsyyli-bromidia ja lopuksi sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan varovasti 400 ml:lla vettä ja uutetaan dietyylieetterillä. Raakatuote puhdis-

tetaan FC:llä (500 g piihappogeeliä, ajoliuos F): $R_f(D) = 0,47$; $[\alpha]^D = +27,8$ ($c=1,0$ kloroformissa); FAB-MS: $(M+H)^+ = 392$.

Analyysi kaavalle $C_{23}H_{37}NO_4$

5 laskettu: C 70,55 %; H 9,52 %; N 3,58 %

saatu : C 70,74 %; H 9,59 %; N 3,64 %.

10 Esimerkki 40: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylioktaanihappo(N-butyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 294 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia (esimerkki 39), esimerkissä 1) kuvatulla tavalla diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,36$ (kaksoistäplä); FAB-MS: $(M+H)^+ = 535$.

20 Esimerkki 41: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25 Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 200 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)isopropyylipropionihappo(N-butyyli)amidia (esimerkki 37a)) ja 0,2 ml:sta 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-(hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 50 g:lla piihappogeeliä ajoliuosgradientti metyleenikloridin ja 35 dietyylieetterin 20:1-seoksesta 9:1-seokseen; R_f (metyleenikloridin ja dietyylieetterin 9:1-seos) = 0,30)

kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,34$; FAB-MS:
 $(M+H)^+ = 461$.

Esimerkki 42: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R,S)isopropyylipropionihappo(N-butyylili)amidia (esimerkki 37a)) ja 160 mg:sta 2(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidin ($R_f(Y) = 0,42$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,37$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 521$.

Käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

580 mg 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia liuotetaan 3 ml:aan 6 N ammoniakiliuosta metanolissa ja sekoitetaan 16 tuntia 50 °C:ssa. Puhdistamalla kromatografisesti 50 g:lla piihappogeeliä saadaan 2(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini: $R_f(Y) = 0,19$.

Esimerkki 43: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähte-

mällä 400 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 1,02 g:sta 2(R,S)-metoksykarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksykarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(Y) = 0,55$) kautta diastereomeeriseoksena:

10 $R_f(T) = 0,40$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 492$.

Esimerkki 44: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

15

Liuokseen, jossa on 165 mg (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(tert.-butyyliidimetyylisilyylioksimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidia 3 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 137 mg tetrabutyyliammoniumfluoridia ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan ja sen jälkeen saatetaan suoraan reagoimaan 5 ml:ssa 95%:ista trifluorietikkahappoa esimerkin 1) mukaisesti.

20 Puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S) saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(T) = 0,30$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 462$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

30 a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(tert.-butyyliidimetyylisilyylioksimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

35 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dime-

tyylikpropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-
 yyli]-2(R)-metyylikpropionihappo(N-butyylimidiatia ja 303
 mg:sta 3(R,S)-(tert.-butyylimidiatimetyylikisilyylikoosimetyyli)-
 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia; $R_f(Z) = 0,30$.

5

b) 3(R,S)-(tert.-butyylimidiatimetyylikisilyylikoosimetyyli)-
1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25,2 g 1-bentsyylimidiat-3(R,S)-(tert.-butyylimidiatimetyylikisilyylikoosimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 250 ml:ssa tetrahydrofuraania hydrataan 2,0 g:n 10%:ista palladium/hidali-katalyyttiä läsnäollessa tavanomaisissa reaktio-olosuhteissa. Raakatuote puhdistetaan 500 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos, 15 saadaan 7,6 g otsikossa mainittua yhdistettä: $R_f(\text{metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos}) = 0,19$.

c) 1-bentsyylimidiat-3(R,S)-(tert.-butyylimidiatimetyylikisilyylikoosimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

20

11,6 g 1-bentsyylimidiat-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 29e), 8,54 g tert.-butyylimidiatimetyylikloorisilaania ja 4,05 g imidatsolia sekoitetaan 120 ml:ssa metyleenikloridia 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Lopuksi sakka erotetaan suodattamalla ja haihduttamalla suodos saadaan raakatuote, joka puhdistetaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos Z). Saadaan 16 g otsikossa mainittua yhdistettä kellertävänä öljynä: $R_f(Z) = 0,66$.

30 Esimerkki 45: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimihappo-1-(N-butyylimidiat)amidi-7-[N-[2-(3-pyridyylimidiat)fenyylimidiat]]amidi

35 Jäillä jäähdytettöyn seokseen, jossa on 30 mg 4(S)-tert.-butoksikarbonyylimihino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimihappo-1-(N-butyylimidiat)amidi-7-[N-[2-(3-

pyridyyli)fenyyli]]amidia, lisätään 2 ml trifluorietikka-
 hapon 25%:ista liuosta metyleenikloridissa. Sekoitetaan 2
 tuntia 0 °C:ssa. Lisätään 2 ml tolueenia, jonka jälkeen
 reaktioseos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä
 5 15 g:lla piihappogeeliä ajoliuosgradientti metanolin ja
 metyleenikloridin seos (90:10-seoksesta 80:20-seokseen).
 Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,22$; $R_f(IV) =$
 27,4 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 469$.

10 Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-
1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-buty-
li)amidi-7-[N-[2-(3-pyridyyli)fenyyli]]amidi

15

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 143
 mg:sta (30,4N-isopropylideeni-4(S)-tert.-butoksikarbonyy-
 liamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikar-
 boksyylihappo-1-(N-butyli)amidi-7-[N-[2-(3-pyridyyli)fe-
 20 nyyli]]amidia esimerkin 20a) mukaisesti ja puhdistetaan
 FC:llä 15 g:lla piihappogeeliä ajoliuosgradientti on
 metyleenikloridin ja metanolin seos (97:3-seoksesta 94:6-
 seokseen): $R_f(P) = 0,42$.

25 b) (30,4N-isopropylideeni-4(S)-tert.-butoksikarbonyyli-
amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarbok-
syylihappo-1-(N-butyli)amidi-7-[N-[2-(3-pyridyyli)fe-
nyyli]]amidi

30 Liuokseen, jossa on 3-[N-tert-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia 3 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0 °C:
 ssa 0,06 ml 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropenyliamiinia.
 35 30 minuutin kuluttua lisätään liuos, jossa on 2-(3-pyri-
 dyyli)aniliinia 1 ml:ssa metyleenikloridia ja 3 mg 4-

DMAP:tä, ja reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B ja A): $R_f(H) = 0,16$.

5

Esimerkki 46: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyylimidi-7-[N-[2-(N-oksido-3-pyridiyl)fenyylimidi]

- 10 31 mg 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyylimidi-7-[N-[2-(N-oksido-3-pyridiyl)fenyylimidi]amidia saatetaan reagoimaan esimerkissä 45 esitetyllä tavalla ja saatu raakatuote puhdistetaan FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos P). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste:
- 15 $R_f(S) = 0,12$; $R_f(IV) = 26,9$ min.

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 20 a) 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyylimidi-7-[N-[2-(N-oksido-3-pyridiyl)fenyylimidi]

- 25 Liuokseen, jossa on 30 mg 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyylimidi-7-[N-[2-(3-pyridiyl)fenyylimidi]]amidia 2 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 19 mg meta-klooriperbentsoehappoa ja sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Lisätään uudestaan 5 mg meta-klooriperbentsoehappoa ja sekoitetaan, kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kromatografoidaan ilman jatkokäsittelyä suoraa 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos M). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,15$, FAB-MS: $(M+H)^+ = 585$.

35

Esimerkki 47: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

5

195 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia (esimerkki 18) saatetaan reagoimaan esimerkissä 17 kuvatulla tavalla 128 mg:n kanssa muurahaishappo-4-nitrofenyylies-
 10 teriä ja puhdistetaan 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos N). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste kellertävän värisenä kiinteänä aineena: $R_f(N) = 0,20$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 536$.

15

Esimerkki 48: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(S,S-diokso-3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste
 lähtemällä 228 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-
 (3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 25 tyyli)amidia ja 120 mg:sta 3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbo-
 nyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-3,4-di-
 hydro-1H-2,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli)-oktaanihap-
 po(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,32$) ja 5(S)-tert.-butoksi-
 30 karbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
 (S,S)-diokso-3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsin-4-yylikar-
 bonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin kautta. Reaktio
 päätetään p-tolueenisulfonihappohydraatilla metanolissa,
 kuten esimerkissä 21a) on kuvattu, jonka jälkeen reaktio-
 35 seos laimennetaan 2 ml:lla vettä ja hapetetaan 228 mg:lla
 oksonia ja tuote eristetään tavanomaisen menetelmän mu-

kaisesti uuttamalla: $R_f(K) = 0,51$, $R_t(I) = 23,6$ min ja puhdistetaan FC:llä (10 g piihappogeeliä, ajoliuos O): $R_f(O) = 0,14$, $R_t(I) = 17,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 482$.

- 5 Lähtöaineena käytetty amiinikomponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsiini

- 10 Liuokseen, jossa on 1,0 g N-tert.-butoksikarbonyyli-3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsiinia 35 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa 1,47 ml trifluorimetaanisulfonihappotrimetyylisilyyliesteriä ja lopuksi 1,41 ml lutidiini-2,6:ta. Reaktioseosta sekoitetaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se laimennetaan 5 ml:lla metanolia ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (30 g piihappogeeliä, ajoliuos G). Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,26$, $R_t(I) = 19,5$ min;
- 20 Analyysi kaavalle C_8H_9NS :
laskettu: C 63,54 %; H 6,00 %; N 9,26 %
saatu : C 63,22 %; H 6,01 %; N 8,99 %.

25 b) N-tert.-butoksikarbonyyli-3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsiini

- 5,78 g 2-asetyyliitiometyyli-(N-tert.-butoksikarbonyyli)-aniliinia liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään huoneen lämpötilassa 5,72 g kaliumkarbonaattia ja 16,4 ml formaldehydin 35%:ista liuosta. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia 40-50 °C:ssa ja lopuksi se neutraloidaan kaliumvetysulfaattilla. Välituote uutetaan kloroformilla, kuivataan natriumsulfaattilla, lopuksi lisätään 80 mg p-tolueenisulfonihappohydraattia ja sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä (100 g piihappogeeliä, ajoliuos G): $R_f(D) = 0,45$.

c) 2-asetyyliitiometyyli-(N-tert.-butoksykarbonyyli)aniliini

Liuokseen, jossa on 51,4 g trifenyylifosfiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0 °C:ssa 38,6 ml atsokarboksyylihappodi-isopropyyliesteriä. 30 minuutin kuluttua lisätään tipoitettain liuos, jossa on 21,0 g N-(tert.-butoksykarbonyyli)-2-(hydroksimetyyli)aniliinia ja 15 ml tioetikkahappoa 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia 0 °C:ssa ja lopuksi 22 tuntia huoneen lämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (500 g piihappogeeliä, ajoliuos G): R_f (tolueenin ja jääetikan 3:1-seos) = 0,43; MS: M^+ = 281.

d) N-(tert.-butoksykarbonyyli)-2-(hydroksimetyyli)aniliini

Liuokseen, jossa on 12,3 g 2-aminobentsyylialkoholia 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 22,5 g di-tert.-butyylidikarbonaattia ja 21 ml trietyyliamiinia ja sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään useita kertoja 10%:isella sitruunahappoliuoksella, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, jonka jälkeen haihdutetaan. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A)$ = 0,61.

Esimerkki 49: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyli)amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 114 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 129 mg:sta 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (A.P.Terent'ev et al., Khim.Geter.Soedin 12,

- 1663 (1969)) esimerkissä 20b) kuvatun menetelmän mukaisesti (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,16$), $R_f(\text{etikkaesteri}) = 0,55$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 10 g:lla pihappogeeliä, ajoliuos A ja etikkaesteri: $R_f(X) = 0,43$) kautta: $R_f(W) = 0,63$, $R_t(I) = 20,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 477$.

Esimerkki 50: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

- 5 Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 183 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi) ja 125 mg:sta (3(R,S)-etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin (puhdistus 20 g:lla piihappogeeliä, ajoliuos A: $R_f(X) = 0,68$, $R_t(I) = 31,6$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin (puhdistus 10 g:lla piihappogeeliä, ajoliuos A ja G: $R_f(X) = 0,47$, $R_t(I) = 24,9$ min) kautta: $R_f(W) = 0,55$, $R_t(I) = 21,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 549$.

- Käytetty 3(R,S)-etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan menetelmällä, jonka ovat esittäneet A.P.Terent'ev *et al.* julkaisussa Khim.Geter. Soedin 12, 1663 (1969), lähtemällä 246 mg:sta 3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 31b): $R_f(A) = 0,57$; $R_f(\text{tolueenin ja etikkaesterin } 1:3\text{-seos}) = 0,49$.

Esimerkki 51: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-

10 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 200 mg:sta 2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-iso-propylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydro-

15 2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli-karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,24$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-

20 2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 10 g:lla piihappogeeliä, ajoliuos A ja G: $R_f(X) = 0,50$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 620$) kautta: $R_f(W) = 0,25$, $R_t(I) = 20,7/20,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

25 Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

30 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 800 mg:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B). Saadaan puhdas otsi-

35 kossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,55$; MS: $M^+ = 221$.

b) N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Liuokseen, jossa on 8,8 ml 2 M litiumdi-isopropyyliamidi-
 5 liuosta tetrahydrofuraanissa, lisätään -20 °C:ssa liuos,
 jossa on 5,0 g N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-etoksi-
 karbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia 20 ml:ssa
 tetrahydrofuraania. 20 minuutin kuluttua lisätään tipoit-
 tain 1,6 ml metyylijodidia ja reaktioseosta sekoitetaan 4
 10 tuntia 0 °C:ssa. Lopuksi sen jälkeen, kun on lisätty 30
 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, uutetaan etikka-
 esterillä. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 200 g:lla
 piihappogeeliä (ajoliuos E). Saadaan puhdas otsikossa
 mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,25$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 356$.

Esimerkki 52: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
 li-8-[3(R,S)-metyyliisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-
 1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

95 mg (S)-tet.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliisulfonyyli-1,2,3,4-
 tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyly-
 li)amidia sekoitetaan 2 ml:ssa 20%:ista trifluorietikka-
 happoliuosta metyleenikloridissa 0 °C:ssa 2 tuntia. Jat-
 25 kamalla työskentelyä esimerkissä 45 kuvatulla tavalla ja
 puhdistamalla raakatuote FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä
 (ajoliuos M), saadaan otsikossa mainittu yhdiste diaste-
 reomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,16/0,20$, $R_t(IV) = 35,0/35,3$
 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 510$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) (S)-tet.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R), -
7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetra-
 5 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 170 mg:sta
 (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliami-
 10 no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyy-
 lisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butyli)amidia esimerkissä 21a) kuvatulla
 tavalla ja puhdistamalla FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä
 metyleenikloridin ja metanolin ajoliuosgradientilla
 15 (J:stä K:hon). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,56$.

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyy-
liamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
 20 metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikar-
bonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan, kun 100 mg 3-[N-
 tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyyli-
 25 propyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-
 2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia, 0,06 ml 1-
 kloori-N,N,2-trimetyylipropenyliamiinia, 140 mg 3(R,S)-
 metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 4 mg 4-
 DMAP:tä saatetaan reagoimaan esimerkissä 45b) kuvatulla
 30 tavalla ja puhdistamalla sen jälkeen raakatuote FC:llä 80
 g:lla piihappogeeliä käyttäen heksaanin ja etikkaesterin
 ajoliuosgradienttia (B:stä A:han): $R_f(A) = 0,15$.

c) 3(R,S)-metyyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuosta, jossa on 6,5 g 3-metyylisulfonyylikinoliinia 200 ml:ssa jääetikkaa, hydrataan 690 mg:n platinaoksidia läsnäollessa 50 °C:ssa 13 tuntia. Reaktioseos suodatetaan *Celite*'545:llä, jonka jälkeen se haihdutetaan ja raakatuote puhdistetaan FC:llä 200 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja metanolin 99:1-seos: $R_f(K) = 0,45$.

10 Analyysi kaavalle $C_{10}H_{13}NO_2S$

laskettu: C 56,85 % H 6,20 % N 6,63 %

saatu: C 56,95 % H 6,17 % N 6,77 %.

d) 3-metyylisulfonyylikinoliini

15

Liuokseen, jossa on 6,1 g 3-metyylitiokinoliinia 11 ml:ssa dioksaania, lisätään seos, jossa on 28 mg natriumwolframaattidihydraattia, 8 ml vettä ja 2 tippaa jääetikkaa. Voimakkaasti sekoittaen lisätään tipoitain 65 °C:ssa 7,1 ml 30%:ista vetyperoksidiliuosta 30 minuutissa. Lopuksi reaktioseos kuumennetaan 80 °C:seen ja sitä sekoitetaan vielä 1 tunti. Jäähdytetään, jonka jälkeen seos laimennetaan 100 ml:lla metyleenikloridia, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan metyleenikloridilla. Raakatuote kromatografoidaan FC:llä 150 g:lla piihappogeeliä heksaanin ja etikkaesterin ajoliuosgradientilla (D:stä A:han), jonka jälkeen saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,31$.

30 e) 3-metyylitiokinoliini

Liuokseen, jota sekoitetaan ja jossa on 7,4 g 3-bromikinioliinia 110 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 5,0 g natriummetaanitiolaattia ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan, otetaan talteen 100 ml:aan vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä nat-

riumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja jäännös puhdistetaan FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena dietyylieetterin ja petrolieetterin 1:2-seos. Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: sul.p.

5 40 °C; $R_f(F) = 0,24$.

Analyysi kaavalle $C_{10}H_9NS$

laskettu: C 68,53 % H 5,18 % N 7,99 %

saatu: C 68,76 % H 5,16 % N 7,97 %.

10 Esimerkki 53: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 140 mg:sta 3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,33$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-7,7-trimetyyli-8-[3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(J) = 0,37$) kautta: $R_f(S) = 0,32$, $R_f(IV) = 35,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 511$.

30 Lähtöaineena käytetty 3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 300 mg 1,2,3,4-tetrahydrokinatsoliinia (valmistettu menetelmällä, jonka R.F.Smith et al. esittävät julkaisussa J.Heterocycl.Chem.2 (1965)) ja 0,47 ml trietyyliamiinia 14 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0

°C:ssa 17 ml metaanisulfokloridia samalla sekoittaen. 5 minuutin kuluttua lisätään kyllästettyä natriumkloridiliuosta, sekoitetaan lyhyen aikaa ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla, jonka jälkeen se haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos P), jonka jälkeen saadaan 3-metyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsoliini: $R_f(K) = 0,65$; IR (KBr): 3360 (m), 1600 (m), 1500 (m), 1230 (s), 1145 (s), 770 (s).

Esimerkki 54: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 70 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 88 mg:sta 3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,55$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(S) = 0,24$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,10$, $R_t(IV) = 33,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 489$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 5,3 g 3-aminokinoliinia 150 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään peräkkäin 5,6 ml pyridiiniä

ja 2,96 ml asetyyliikloridia 0 °C:ssa samalla sekoittaen. 45 minuutin kuluttua 0 °C:ssa seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, sekoitetaan edelleen 30 minuuttia ja lopuksi reaktioseos kaadetaan 150 ml:aan jäävettä. Alkalinen vesipitoinen faasi uutetaan etikkaesterillä, jonka jälkeen yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 5%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. 300 mg yhden kerran etikkaesteri/heksaanista uudelleenkitettyä 3-(asetyyliamino)kinoliinia ($R_f(D) = 0,43$) hydrataan 10 ml:ssa etanolia 60 mg:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 50 °C:ssa ja normaali-paineessa 20 tuntia. Reaktioseos suodatetaan Celite'545:llä, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan kromatografiomalla 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos P), saadaan 3(R,S)-metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(P) = 0,49$; MS: (M)⁺ = 190.

Esimerkki 55: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksifenyyli)]amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 83 mg:sta 2-(karbamoyylimetoksi)aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksifenyyli)]amidin ($R_f(X) = 0,33$) ja 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksifenyyli)]amidin ($R_f(X) = 0,11$, $R_t(I) = 21,5$ min)

kautta: $R_f(W) = 0,33$, $R_f(I) = 15,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 465$.

Lähtöaineena käytetty 2-(karbamoyylimetoksi)aniliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 4,0 g 2-nitrofenolia 50 ml:ssa asetonia, lisätään 8,0 g kaliumkarbonaattia ja 11,4 g jodi-asetamidia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdytyksen 7 tuntia, jonka jälkeen se haihdutetaan. Jäännös liuotetaan kloroformiin ja uutetaan 0,05 N natriumhydroksidilla. Raakatuote kiteytetään uudestaan tetrahydrofuraanista, jonka jälkeen saadaan 2-(karbamoyylimetoksi)-nitrobentseeni, jonka sul.p. on 190-191 °C; $R_f(O) = 0,55$.

2,0 g 2-(karbamoyylimetoksi)nitrobentseeniä hydrataan 100 mg:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 2 tuntia. Reaktioseos suodatetaan Hyflo[®]:lla ja haihdutetaan. Saadaan 2-(karbamoyylimetoksi)aniliini valkoisina kiteinä, sul.p. 117 °C; $R_f(O) = 0,36$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 167$.

Analyysi kaavalle $C_8H_{10}N_2O_2$

laskettu: C 57,82 % H 6,07 % N 16,86 %

saatu: C 57,71 % H 6,04 % N 16,87 %.

Esimerkki 56: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylimetoksi-1-(N-butyyli)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksi-4-metoksifenyyli)]amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 100 mg:sta 2-karbamoyylimetoksi-4-metoksi-aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-

karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksi-4-metoksifenyyli)]amidin ($R_f(X) = 0,31$, $R_t(I) = 25,4$ min) ja 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksi-4-metoksifenyyli)]amidin ($R_f(X) = 0,16$) kautta: $R_f(W) = 0,57$, $R_t(I) = 16,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 495$.

Lähtöaineena käytetty 2-karbamoyylimetoksi-4-metoksianiliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla: 0,84 g 5-metoksi-2-nitrofenolia, 1,66 g kaliumkarbonaattia ja 1,84 g jodiasetamidi saatetaan reagoimaan esimerkiksi 55 esitetyn menetelmän mukaisesti, saadaan 2-karbamoyylimetoksi-4-metoksinitrobenzotseeni: sul.p. 185-187 °C; $R_f(O) = 0,58$.

930 mg 2-karbamoyylimetoksi-4-metoksinitrobenzotseeniä hydrataan 300 mg:n Raney-nikkeliä läsnäollessa 30 ml:ssa metanolia huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 12 tuntia. Reaktioseos suodatetaan *Hyflo*[®]:lla ja haihdutetaan. Raakatuote kiteytetään uudestaan metanolista, saadaan 2-karbamoyylimetoksi-4-metoksianiliini, jonka sul.p. on 139-140 °C; $R_f(O) = 0,25$.

Esimerkki 57: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksi-5-metoksifenyyli)]amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 100 mg:sta 2-karbamoyylimetoksi-5-metoksianiliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-

- karboksyylihapo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyyli-
metoksi-5-metoksifenyyli)]amidin ($R_f(X) = 0,35$, $R_t(I) =$
25,6 min) ja 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hyd-
roksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihapo-1-(N-
5 butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyylimetoksi-5-metoksifenyy-
li)]amidin ($R_f(X) = 0,11$) kautta: $R_f(W) = 0,69$, $R_t(I) =$
16,3 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 495$.

- Lähtöaineena käytetty aniliinijohdannainen valmistetaan
10 esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 1,41 g 4-metoksi-2-nitrofenolia, 3,04 g kaliumkarbonaat-
tia ja 3,61 g jodiasetamidia saatetaan reagoimaan esimer-
kissä 55 kuvatun menetelmän mukaisesti, saadaan 2-karba-
moyylimetoksi-5-metoksinitrobentseeni: sul.p. 190-191 °C;
15 $R_f(O) = 0,58$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 227$.

Analyysi laskettu kaavalle $C_9H_{10}N_2O_5$

laskettu: C 47,79 % H 4,46 % N 12,38 %

saatu: C 47,90 % H 4,48 % N 12,58 %.

- 20 Lähtemällä 1,13 g:sta 2-karbamoyylimetoksi-5-metoksinit-
robentseeniä saadaan esimerkissä 55 kuvatulla tavalla 2-
karbamoyylimetoksi-5-metoksianiliini: sul.p. 121-122 °C;
 $R_f(O) = 0,37$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 197$.

- 25 Esimerkki 58: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyy-
liheptaanidikarboksyylihapo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-
karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)fenyyli)]amidi

- Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille
30 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
temällä 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappon(N-butyyl-
li)amidia ja 100 mg:sta 2-karbamoyylimetoksi-4-(metok-
35 sikarbonyyli)aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-
tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-tri-

metyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]-amidin ($R_f(X) = 0,35$, $R_t(I) = 26,5$ min) ja 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyli-

5 heptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidin ($R_f(X) = 0,09$, $R_t(I) = 22,0$ min) kautta: $R_f(W) = 0,70$, $R_t(I) = 16,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 523$.

10 Lähtöaineena käytetty aniliini-johdannainen valmistetaan esimerkissä 55 vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla:

1,08 g 5-metoksikarbonyyli-2-nitrofenyyliä, 1,82 g kaliumkarbonaattia ja 2,02 g jodiasetamidia saatetaan reagoimaan 2-karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)nitro-

15 bentseenin saamiseksi, sul.p. 138-139 °C; $R_f(O) = 0,63$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 255$.

Analyysi kaavalle $C_{10}H_{10}N_2O_6$

laskettu: C 47,25 % H 3,97 % N 11,02 %

20 saatu: C 47,08 % H 4,04 % N 10,79 %.

Lähtemällä 1,16 g:sta 2-karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)nitrobentseeniä saadaan 2-karbamoyylimetoksi-4-(metoksikarbonyyli)aniliini, jonka sul.p. on 178-180 °C;

25 $R_f(O) = 0,37$; MS: $M^+ = 224$.

Analyysi kaavalle $C_{10}H_{12}N_2O_4$

laskettu: C 53,57 % H 5,39 % N 12,49 %

saatu: C 53,41 % H 5,32 % N 12,53 %.

30 Esimerkki 59: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butylyli)amidi-7-[N-[2-karbamoyylimetoksi-5-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille

35 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-

- satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl-
li)amidia ja 100 mg:sta 2-karbamoyylimetoksi-5-(metoksi-
karbonyyli)aniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyli-
- 5 heptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-
karbamoyylimetoksi-5-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidin
(puhdistus 20 g:lla piihappogeeliä, ajoliuoksena etikka-
esteri: $R_f(X) = 0,26$, $R_f(I) = 25,7$ min) ja 4(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyli-
- 10 heptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-
karbamoyylimetoksi-5-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidin
(puhdistus 10 g:lla piihappogeeliä, ajoliuoksena etikka-
esteri ja S: $R_f(X) = 0,10$, $R_f(I) = 21,5$ min; FAB-MS:
(M+H)⁺ = 623) kautta: $R_f(W) = 0,68$, $R_f(I) = 16,4$ min; FAB-
- 15 MS: (M+H)⁺ = 523.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- a) 2-karbamoyylimetoksi-5-(metoksikarbonyyli)aniliini
20 saadaan lähtemällä 1,0 g:sta 2-karbamoyylimetoksi-5-
(metoksikarbonyyli)nitrobentseeniä esimerkin 56 mukaises-
ti; sul.p. 181-182 °C, $R_f(O) = 0,35$; MS: M⁺ = 224.
- b) 2-karbamoyylimetoksi-5-(metoksikarbonyyli)nitrobent-
25 seeni saadaan lähtemällä 3,66 g:sta 4-metoksikarbonyyli-
2-nitrofenolia, 6,91 g:sta kaliumkarbonaattia ja 4,62
g:sta jodiasetamidia esimerkin 55 mukaisesti; sul.p. 185-
187 °C; $R_f(O) = 0,56$.
- 30 Esimerkki 60: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-
7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-
tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl-
li)amidi
- 35 Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille
kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-

temällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 236 mg:sta 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin (puhdistus 20 g:lla piihappogeeliä, ajoliuksena A: $R_t(I) = 29,6/29,9$ min) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin (uutetaan etikkaesterillä natriumkarbonaattiliuoksesta, jonka jälkeen puhdistetaan FC:llä piihappogeelillä (ajoliuos H): $R_f(P) = 0,50$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,33$, $R_t(I) = 19,1/19,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 517$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini saadaan esimerkin 1r) mukaisesti N-bentsyylioksykarbonyyli-3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin kautta, joka valmistetaan N-bentsyylioksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-3(R,S)-karboksyylihaposta ja metyyliamiinista kuten esimerkissä 1a) kuvataan: $R_f(P) = 0,46$.

Esimerkki 61: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

Lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 465 mg:sta 3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja saattamalla sen jälkeen saatu

(40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarboxyliami-
no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksi-
metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarboxyli]-ok-
taanihappo(N-butyli)amidi (analoginen esimerkissä 1a)
5 kuvatun kanssa: $R_f(A) = 0,38$) reagoimaan esimerkissä 1 an-
netun menetelmän mukaisesti, saadaan otsikossa mainittu
yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,31$; FAB-MS:
(M+H)⁺ = 476.

- 10 Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 2,6 g 1-bentsyyli-3(R,S)-hydroksime-
tyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 30 ml:ssa tetrahydro-
15 furaania, lisätään 0 °C:ssa samalla sekoittaen 2,3 g ka-
liumhydridisuspensiota (20%:inen öljyssä) ja lopuksi 1,9
ml metyylijodidia. 1 tunnin kuluttua reaktioseos haihdu-
tetaan ja jäännös puhdistetaan 160 g:lla piihappogeeliä
heksaanin ja etikkaesterin 20:1-seoksella. Saadaan 1-
20 bentsyyli-3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
liini kellertävänä kiinteänä aineena: $R_f(\text{heksaanin ja}$
etikkaesterin 20:1-seos) = 0,32.

Liuosta, jossa on 2,9 g näin saatua tuotetta 30 ml:ssa
25 tetrahydrofuraania, hydrataan 0,6 g:n palladium/hiili-
katalyyttiä läsnäollessa tavanomaisissa olosuhteissa.
Raakatuote puhdistetaan 80 g:lla piihappogeeliä eluointi-
aineena metyleenikloridi, saadaan 3(R,S)-metoksimetyyli-
1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(\text{metyleenikloridi}) = 0,32$;
30 $R_f(A) = 0,56$.

Esimerkki 62: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

5

140 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidia (esimerkki 28) saatetaan reagoimaan esimerkissä 17 kuvatu-
 10 tulla tavalla 100 mg:n kanssa muurahaishappo-4-nitro-fenyyliesteriä: $R_f(S) = 0,33$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Esimerkki 63: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(3-asetyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyli)amidi

15

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatu-
 20 lla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 113 mg:sta 1-asetyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsolia, joka valmistetaan menetelmällä, jonka I.Bu-
 25 tula on kuvannut julkaisussa Liebigs Ann.Chem. 718, 260 (1968)), (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikar-
 bonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(3-asetyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-1-yylikarbonyyli)-
 30 oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(H) = 0,46$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(3-asetyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-1-yylikarbonyyli)-
 oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(L) = 0,20$) kautta: $R_f(S) = 0,24$, $R_f(IV) = 34,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 461$.

35

Esimerkki 64: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

- 5 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
- 10 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 178 mg:sta 3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
- 15 8-[3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (diastereomeeriseos: $R_f(A) = 0,09/0,14$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,08$) kautta diastereomeerien seoksena: $R_f(S) = 0,13/0,16$;
- 20 $R_f(IV) = 35,9/36,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 524$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 25 a) 3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

- 30 Liuosta, jossa on 0,3 g 3-etyylisulfonyylikinoliinia 15 ml:ssa jääetikkaa, hydrataan 30 mg:n platinaoksidia läsnäollessa 50 °C:ssa 22 tuntia. Jatkamalla työskentelyä esimerkin 52c) mukaan ja puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos I), saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste, sul.p. 88-90 °C; $R_f(K) = 0,51$;
- IR (KBr): 3380 (s), 1590, 1500 (m), 1270 (s), 1130 (s), 750 (s).

Analyysi kaavalla $C_{11}H_{15}NO_2S$

laskettu: C 58,64 % H 6,71 % N 6,22 %

saatu: C 58,95 % H 6,75 % N 6,21 %.

5 b) 3-etyylisulfonyylikinoliini

Esimerkin 52d) mukaisesti seokseen, jossa on 1,2 g 3-etyylitiokinoliinia ja 14 mg natriumwolframaattidihydraattia 6 ml:ssa dioksaani/vettä (2:1-seos) ja 1 tippa jääetikkaa, lisätään 65 °C:ssa samalla voimakkaasti sekoittaen 1,3 ml 30%:ista vetyperoksidiliuosta. Sekoitetaan vielä 1 tunti 80 °C:ssa, jäähdyttämisen jälkeen työskentelyä jatketaan tavalliseen tapaan. Puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A) saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,34$;
IR(KBr): 1305 (s), 1150 ja 1130 (s).

Analyysi kaavalle $C_{11}H_{11}NO_2S$:

laskettu: C 59,71 % H 5,01 % N 6,33 %

saatu: C 59,82 % H 5,03 % N 6,49 %.

20 c) 3-etyylitiokinoliini

valmistetaan lähtemällä 2,1 g:sta 3-bromikinoliinia ja 4,2 g:sta natriumetaanitiolaatti 30 ml:ssa dimetyyliformamidia esimerkin 52e) mukaisesti ja puhdistetaan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena dietyylieetterin ja petrolieetterin 1:2-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(F) = 0,31$.

30 Esimerkki 65: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

35 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 50 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-

satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylikarboxylihappo(N-butyyli)amidin ja 63 mg:sta 3(R,S)-metyylikarboxylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarboxyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarboxylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarboxyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,30$) ja 5(S)-tert.-butoksykarboxyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarboxylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarboxyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,07$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,29/0,31$; $R_f(IV) = 18,6/-18,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-metyylikarboxylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa on 2,5 g 3-hydroksikinoliinia (valmistettu menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Mills ja Watson julkaisussa J.Chem.Soc., 97 753 (1910)) 8,6 ml pyridiiniä ja 50 ml metyleenikloridia, lisätään tipoittein samalla jäällä jäähdyttäen 1,35 ml asetyylikloridia. Sekoitetaan 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseokseen lisätään 50 ml vettä. Jatkamalla työskentelyä tavalliseen tapaan ja puhdisamalla raakatuote FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos C), saadaan 3-metyylikarboxylioksykinoliini: $R_f(A) = 0,55$; IR (CH_2Cl_2): 1770 (s) cm^{-1} .

2,80 g edellä kuvattua esterä, liuotettuna 280 ml:aan dioksaania, hydrataan 1,12 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % palladiumia) läsnäollessa 55 °C:ssa normaalipaineessa 2 tunnin ajan. Reaktioseos suodatetaan Celite' 545:llä ja haihdutetaan. Puhdistamalla jäännös FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos F), saadaan 3(R,S)-metyylikarboxylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(A) = 0,65$.

Esimerkki 66: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

- 5 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-ok-
- 10 satsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 101 mg:sta 2(R,S)-metoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
- 15 8-[2(R,S)-metoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,35$) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,53$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,23/0,30$; $R_t(IV) = 38,1/39,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.
- 20

Lähtöaineena käytetty 2(R,S)-metoksykarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

- 25 10,0 g kinaldiinihappoa saatetaan reagoimaan 5,4 ml:n kanssa metyylijodidia esimerkissä 97f) kuvatun menetelmän mukaisesti 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja raakatuote puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajo-
- 30 liuos C), saadaan kinaldiinihappometyyliesteri valkoisena kiinteänä aineena: $R_f(\text{heksaanin, etikkaesterin ja jääetikan } 50:50:6\text{-seos}) = 0,65$.

- 35 1,0 g edellä mainittua esterä 9 ml:ssa etanolia, hydrataan 140 mg:n platinaoksidia läsnäollessa 1 tunti huoneen lämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 60 g:lla

piihappogeeliä (ajoliuos P), saadaan 2(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(A) = 0,80$; MS: $(M)^+ = 191$.

- 5 Esimerkki 67: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 10 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 32 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia reaktiolla 2 ml:ssa 4 N
 15 suolahapossa dioksaanissa (1 tunti 0 °C:ssa) ja puhdistamalla FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos P) diaste-reomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,07$, $R_t(IV) = 31,7/32,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

- 20 Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi
 25

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 40 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia esimerkin 20a) mukaisesti: $R_f(P) = 0,19$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 590$.
 30

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 237 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 268 mg:sta 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalinia esimerkin la) mukaisesti ja puhdistamalla FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin 97:3:0,5-seos: R_f (metyleenikloridin, metanolin ja jääetikan 95:5:1-seos) = 0,50; FAB-MS: $(M+H)^+ = 630$.

10

15

c) 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalini

20

0,33 g 2-(metyyliaminokarbonyyli)kinoksalinia 15 ml:ssa etanolia hydrataan 0,07 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 6 tuntia huoneen lämpötilassa: $R_f(P) = 0,45$.

25

d) 2-(metyyliaminokarbonyyli)kinoksalini saadaan lähtemällä 0,5 g:sta 2-kinoksaloyylikloridia reaktiolla metyyliamiinihydrokloridin kanssa tavanomaisissa reaktio-olosuhteissa: $R_f(P) = 0,69$.

30

Esimerkki 68: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[4-asetyyli-3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

35

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-

temällä 38 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[4-asetyyli-3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidia 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[4-asetyyli-3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidin ($R_f(P) = 0,39$) kautta diastereomeerien seoksena: $R_f(P) = 0,07$, $R_t(IV) = 30,7/31,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 532$.

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

40 mg (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidia (esimerkki 67 b) kuumennetaan yhdessä 0,09 ml:n kanssa asetanhydridiä 1 tunti 120 °C:ssa. Sen jälkeen reaktiseos kromatografoidaan suoraan 50 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin 97:3:1-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin } 97:5:1\text{-seos}) = 0,55$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 672$.

Esimerkki 69: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

Esimerkeissä 1 ja 1a) vastaaville reaktiovaiheille kuvattulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylili)amidia ja 570 mg:sta 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-

5(5)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(5)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-amidin (R_f (etikkaesteri) = 0,36, R_f (N) = 0,27) kautta ja puhdistamalla 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S) diastereomeeriseoksena: R_f (S) = 0,21; FAB-MS: (M+H)⁺ = 489.

Käytetty amiini-komponentti valmistetaan lähtemällä 1,2 g:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja reaktiolla 10 ml:ssa 3 N metyyliamiiniliuosta dimetyyliformamidissa 30 tunnin ajan 50 °C:ssa. Raakatuote puhdistetaan reaktioseoksen haihduttamisen jälkeen FC:llä piihappogeelillä (ajoliuos N), saadaan 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valkoisena kiinteänä aineena: R_f (N) = 0,25.

Esimerkki 70: 5(5)-amino-4(5)-hydroksi-2(5)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 21, 21a) ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(5)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(5)-yyli]-2(5)-isopropyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 240 mg:sta 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropyyli-deeni)-5(5)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(5)-hydroksi-2(5)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (R_f (X) = 0,45) ja 5(5)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(5)-hydroksi-2(5)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (R_f (X) = 0,28) kautta diastereomee-

riseoksena: $R_f(V) = 0,55$, $R_t(I) = 23,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Esimerkki 71: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 21, 21a) ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyyllipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyyllipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 237 mg:sta 2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-iso-propylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen, $R_f(A) = 0,30$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,53$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 635$) esimerkin 1 mukaisesti diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,42$, $R_t(I) = 18,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 535$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 0,92 ml 2-metoksietyyliamiinia 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa 5,3 ml 2 M trimetyylialumiiniliuosta heksaanissa. Reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti 25 °C:ssa, jonka jälkeen siihen lisätään tiipoittain 15 minuutissa liuos, jossa on 1,22 g 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsii-

nia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitetaan 16 tuntia 40 °C:ssa, jonka jälkeen reaktioseokseen lisätään vettä ja se uutetaan kloroformilla. Saadaan 2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini kiteyttämällä uudestaan etikkaesteri/heksaanista: $R_f(P) = 0,59$.

Esimerkki 72: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

40 mg:aan 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi lisätään samalla jäällä jäähdyttäen 2 ml 25%:ista trifluorietikkahappoliuosta metyleenikloridissa. Sekoitetaan 0 °C:ssa. Reaktion päätyttyä (DC-kontrolli) lisätään seokseen 1 ml tolueenia, liuotin haihdutetaan nopeasti tyhjöissä ja öljymäinen jäännös puhdistetaan suoraan FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos P). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,27$, $R_f(IV) = 35,0/35,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 478$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkissä 21a) kuvatulla tavalla lähtemällä 114 mg:sta (40,5N-isopropyliideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-

butyyli)amidia ja puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A ja B): $R_f(A) = 0,15$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 578$.

5 b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli-karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

10 Liuokseen, jossa on 90 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[3-karboksi-2(S)-metyylipropyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia 2 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään typpi-atmosfäärissä 0 °C:ssa 0,07 ml 1-kloori-N,N,2-trimetyyli-propenyliamiinia ja sekoitetaan 30 minuuttia. Sen jäl-

15 keen lisätään 157 mg 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia pienessä määrässä metyleenikloridia ja 4 DMAP:tä. Lämmitetään huoneen lämpötilaan, jonka jälkeen sekoitetaan vielä 5 tuntia ja lopuksi reaktioseos

20 kromatografoidaan suoraan 80 g:lla piihappogeeliä eluointiainegradientti E:stä A:han. Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(A) = 0,30/0,40$.

25 c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[3-karboksi-2(S)-metyylipropyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

Liuos, jossa on 311 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-

30 [4-hydroksi-2(S)-metyylibutyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia seoksessa, joka muodostuu 4,8 ml:sta hiilitetra-

35 kloridia ja 4,8 ml:sta asetonitriiliä, lisätään samalla voimakkaasti sekoittaen seokseen, jossa on 928 mg natriummetaperjodaattia, 19 mg rutenium(III)kloridihydraattia ja 0,6 ml vettä. 1 tunnin kuluttua laimennetaan 30 ml:lla

metyleenikloridia ja 5 ml:lla isopropanolia, vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetty orgaaninen faasi haihdutetaan, otetaan talteen 10 ml:aan tolueenia ja haihdutetaan uudestaan. Tummaksi värjätynyt jäännös puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä eluointiaineena heksaanin, etikkaesterin ja jääetikan 50:50:1-seos: $R_f(B) = 0,18$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 443$.

d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-hydroksi-2(S)-metyylibutyylil]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylil)amidi

475 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(S)-metyylibutyylil]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylil)amidia liuotettuna 12 ml:aan tetrahydrofuraania sekoitetaan yhdessä 1,63 ml:n kanssa 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos H). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerina: $R_f(H) = 0,48$.

e) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(S)-metyylibutyylil]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylil)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1d) kuvatulla tavalla lähtemällä 450 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyylisilyylioksi-2(R),7(S)-dimetyylinonaanihappo(N-butyylil)amidia: $R_f(A) = 0,63$.

f) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyylisilyylioksi-2(R),7(S)-dimetyylinonaanihappo(N-butyyli)amidi

5 550 mg 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7(S)-metyyli-2-metyleen-9-tri-isopropyylisilyylioksinonaanihappo(N-butyyli)amidia liuotettuna 30 ml:aan vedetöntä metanolia, hydrataan argonatmosfäärissä 25 baarin paineessa 10 mg:n bis[(S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli](trimetyyliamino)diruteniumtetrakloridia läsnäollessa, kunnes reaktio on tapahtunut täysin. Reaktioseos haihdutetaan ja näin saatu raakatuote puhdistetaan 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A). Saadaan otiskossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,34$.

15

g) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7(S)-metyyli-2-metyleen-9-tri-isopropyylisilyylioksinonaanihappo(N-butyyli)amidi

20 Liuokseen, jossa on 2,7 g metakryylihappobutyyliamidia 80 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonatmosfäärissä 30 minuutissa -75 °C:ssa 23,9 ml 1,6 M butyyllitiumliuosta heksaanissa. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 0 °C:ssa. Kirkas liuos jäädytetään -75 °C:seen, 25 jonka jälkeen siihen lisätään tipoittain 30 minuutissa 29,0 ml 1,0 M klooritri-isopropyylioksititaaniliuosta heksaanissa, tummaksi värjäytynyttä reaktioseosta sekoitetaan edelleen 15 minuuttia -75 °C:ssa, jonka jälkeen siihen lisätään 10 minuutissa liuos, jossa on 3,1 g 2(S)-30 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-metyyli-6-tri-isopropyylisilyylioksiheksanaalia 18 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan 1 tunti -75 °C:ssa, jonka jälkeen lisätään tipoittain 19 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja valkoinen suspensio lämmitetään huoneen lämpötilaan, jonka 35 jälkeen se uutetaan dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestään 25 ml:lla vettä ja 25 ml:lla kyllästettyä

natriumkloridiliuosta, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan erottamalla stereo-
isomeerit FC:llä 400 g:lla pihappogeeliä (ajoliuosgra-
dientti D:stä B:hen). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste
5 (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,53$ sekä diastereomeeri II:
 $R_f(A) = 0,45$.

h) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-metyyli-6-tri-
isopropyyilisilyylioksiheksanaali

10 Liuos, jossa on 3,35 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(S)-metyyli-6-tri-isopropyyilisilyylioksiheksaanihappome-
tyyliesteriä 44 ml:ssa tolueenia, jäädytetään argonat-
mosfäärissä $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen ja sen jälkeen siihen lisätään
15 tipoittain 30 minuutissa 12,9 ml di-isobutyylialumiini-
hydridin 20%:ista liuosta tolueenissa. Sekoitetaan vielä
45 minuuttia $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Lopuksi reaktio sammutetaan li-
säämällä nopeasti 2,8 ml metanolia ja seos kaadetaan 50
ml:aan puoliksi kyllästettyä vesipitoista kaliumnatrium-
20 tartraattiliuosta. Uutetaan dietyylieetterillä, yhdiste-
tyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla ja
haihdutetaan. Otsikossa mainittu yhdiste ($R_f(E) = 0,34$)
saatetaan reagoimaan raakatuotteena edelleen.

25 i) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-metyyli-6-tri-
isopropyyilisilyylioksiheksaanihappometyyliesteri

Seokseen, jossa on 2,63 g 2(S)-amino-4(S)-metyyli-6-tri-
isopropyyilisilyylioksiheksaanihappometyyliesteriä 11
30 ml:ssa dioksaania ja 5,5 ml:ssa vettä, lisätään 0°C :ssa
samalla sekoittaen 2,40 g di-tert.-butyylidikarbonaattia.
Sen jälkeen seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan
ja sekoitetaan yön yli. Dioksaani poistetaan tyhjössä,
jonka jälkeen jäljelle jääneen vesipitoisen faasin pH
35 säädetään arvoon 2 lisäämällä 1 M kaliumvetysulfaatti-
liuosta ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi
pestään 5%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja

kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 400 g:lla pihappogeeliä (eluointigradietti J:stä L:ään). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(C) = 0,63$.

5 j) 2(S)-amino-4(S)-metyyli-6-tri-isopropyylisilyylioksi-heksaanihappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 10,0 g 3,6-dihydro-3(S)-[4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(S)-metyylibutyyli]-6(R)-isopropyyli-2,5-dimetoksi-pyratsiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 100 ml 0,5 N suolahappoa ja sekoitetaan 40 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen pH säädetään arvoon 9 lisäämällä 1 N natriumhydroksidiliuosta ja sen jälkeen uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetty orgaaninen faasi suodatetaan vanun läpi ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 900 g:lla pihappogeeliä metyleenikloridin, metanolin ja 25%:isen ammoniakiliuoksen 500:10:1-seoksella. Takaisin eristyvän lähtöaineen lisäksi saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{metyleenikloridi/metanoli/kons.ammoniakki, 140:10:1}) = 0,34$.

k) 3,6-dihydro-3(S)-[4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(S)-metyylibutyyli]-6(R)-isopropyyli-2,5-dimetoksi-pyratsiini

25 Argonatmosfäärissä seokseen, jossa on 10,2 ml 2(R)-2,5-dihydro-3,6-dimetoksi-2-isopropyyli-pyratsiinia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti tipoittain $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 34,1 ml 1,6 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan edelleen 30 minuuttia $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, jonka jälkeen lisätään tipoittain kanyylin kautta liuos, joka on jäädytetty $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen ja jossa on 16,6 g 4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(R)-metyylibutyylibromidia 70 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmetä $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, sekoitetaan edelleen 2 tuntia tässä lämpötilassa ja lopuksi reaktioseos saatetaan huoneen lämpötilaan tunnin kuluessa. Tavanomai-

sen jatkotyöskentelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan FC:llä 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerina: $R_f(G) = 0,73$.

5

1) 4-tri-isopropyylisilyylioksi-2(R)-metyylibutyrylibromidi

Liuokseen, jossa on 8,7 g (R)-4-bromi-3-metyyllibutan-1-olia 320 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0 °C:ssa 15,4 ml tri-isopropyylisilyylitriplaattia, jonka jälkeen 30 minuutin kuluessa 6,6 ml 2,6-lutidiinia. Reaktioseos kaadetaan lopuksi 100 ml:aan jäävettä ja vesipitoinen faasi hapotetaan lisäämällä 2 N suolahappoa (pH 3). Se uutetaan metyleenikloridilla, orgaaninen faasi pestään 5%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 200 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J), jonka jälkeen saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(J) = 0,48$.

m) (R)-4-bromi-3-metyyllibutan-1-oli

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 18,8 g:sta (R)-4-bromi-3-metyyllivoihappoetyyliesteriä reaktiolla dibutyylialumiinihydridin kanssa käyttäen menetelmää, jonka ovat kuvanneet Schmid ja Barner julkaisussa Helv.Chim.Acta, 62, 464 (1979) ja puhdistetaan FC:llä 200 g:lla piihappogeeliä ajoliuosgradientin muodostuessa heksaanista ja dietyylietteristä (seoksesta 9:1 seokseen 3:1): $R_f(C) = 0,24$.

n) (R)-4-bromi-3-metyyllivoihappoetyyliesteri

Lähtemällä 11,7 g:sta (R)-3-metyyllibutyrolaktonia, joka valmistetaan menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Mattes et

al. julkaisussa J.Med.Chem., 30, 1948 (1987), analogises-
ti 3(S)-enantiomeerin valmistamiseksi annetun menetelmän,
jonka ovat esittäneet Schmid ja Bauer (Helv.Chim.Acta,
62, 464 (1979)), kanssa ja puhdistamalla lopuksi FC:llä
5 100 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena heksaanin ja di-
etyylieetterin 9:1-seos, saadaan otsikossa mainittu yh-
diste: $R_f(C) = 0,77$.

10 Esimerkki 73: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-
2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-bu-
tyyli)amidi

15 Lähtemällä 100 mg:sta 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-
2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-bu-
tyyli)amidia (esimerkki 27) saadaan esimerkissä 47 kuva-
tun menetelmän mukaisesti ja sen jälkeen suoritettulla
20 puhdistuksella FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos
S) diastereomeeriseos: $R_f(S) = 0,24$; FAB-MS:(M+H)⁺ = 535.

25 Esimerkki 74: 5(S)-amino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-
7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
(N-butyli)amidi

30 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
temällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-bu-
tyyli)amidia ja ja 77 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbo-
nyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri
II, esimerkki 74h) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-
35 butoksikarbonyyliamino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-7,7-
dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-

1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
 po(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,27$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 721$)
 ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-bentsyyli-4(S)-
 hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyy-
 5 liamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
 taanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,26$; FAB-MS: $(M+H)^+$
 $= 681$) kautta esimerkin 92) mukaisesti puhtaana diastere-
 omeerina: $R_f(P) = 0,39$, $R_t(IV) = 41,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+$
 $= 581$.

10

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-
dimetyyllipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-
 15 5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

576 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyyliok-
 si-2,2-dimetyyllibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsoli-
 din-5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-butyyl)ami-
 20 dia 10 ml:ssa etikkaesteriä hydrataan palladium/hiili-
 katalyytin (5 % Pd:tä) läsnäollessa ja raakatuote puhdis-
 tetaan piihappogeelillä: R_f (etikkaesterin ja heksaanin
 2:1-seos) = 0,44; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$. Jatkoreaktio
 esimerkissä 1b) kuvatulla tavalla tuottaa otsikossa
 25 mainitun yhdisteen: $R_f(P) = 0,55$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi--
2,2-dimetyyllibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-
 30 5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

Seosta, jossa on 580 mg 2(R)-bentsyyli-9-bentsyylioksi-
 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-di-
 metyylinonaanihappo(N-butyyl)amidia ja 13 mg p-tolueeni-
 sulfonihappoa 3 ml:ssa 2,2-dimetoksipropaania ja 6 ml:ssa
 35 metyleenikloridia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2
 tuntia. Työskentelemällä tavanomaiseen tapaan saadaan ot-

sikossa mainittu yhdiste: $R_f(B) = 0,60$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 609$.

- 5 c) 2(R)-bentsyyli-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikar-
bonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyylinonaanihappo(N-
butyyli)amidi

10 Liuosta, jossa on 502 mg 3(R)-bentsyyli-5(S)-[5-bentsyy-
lioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyyli-
pentyyli]-2-okсотetrahydrofuraania 8,5 ml:ssa butyyli-
amiinia, sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa,
haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti
piiһappogeelillä (ajoliuos A): $R_f(A) = 0,47$; FAB-MS:
15 $(M+H)^+ = 569$.

- d) 3(R)-bentsyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butok-
sikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-okсотetrahyd-
rofuraani

20 Liuos, jossa on 1,76 g 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-okсотet-
rahydrofuraania 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään
argonatmosfäärissä $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa seokseen, jossa on 9,14 ml
1 M litiumbis-(trimetyylisilyyli)amidiliuosta tetrahydro-
25 furaanissa ja 30 ml tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan 30
minuuttia. Sen jälkeen lisätään tipoittain 0,63 ml bent-
syylibromidia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan
3,5 tuntia $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, jonka jälkeen reaktio sammutetaan
lisäämällä 1,6 ml propionihappoa ja laimennetaan dietyy-
30 lieetterillä. Orgaaninen faasi pestään 10%:isella vesipi-
toisella sitruunahappoliuoksella ja 1 M natriumbikarbo-
naattiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdu-
tetaan. Puhdistamalla piiһappogeelillä (ajoliuos D) saa-
daan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,23$; FAB-MS:
35 $(M+H)^+ = 496$.

e) 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
no-3,3-dimetyylipentyyli]-2-okсотetrahydrofuraani

5,52 g raakatuotteena saatua 9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-
5 butoksikarbonyyliamino-4(R,S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-
naanihappoetyyliesteriä 100 ml:ssa tolueenia ja 4 ml:ssa
jäätikkoa keitetään palautusjäähdyttäen 110 °C:ssa ar-
gonatmosfäärissä 4,5 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään,
jonka jälkeen se laimennetaan etikkaesterillä ja työsken-
10 telyä jatketaan tavalliseen tapaan. Raakatuote puhdiste-
taan kromatografisesti piihappogeelillä (ajoliuos B)
erottamalla sekä 5(S)- että 5(R)-stereoisoomeeri. Saadaan
puhdas otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I)
kellertävänä öljynä: $R_f(B) = 0,26$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 406$,
15 sekä diastereomeeri II: $R_f(B) = 0,22$.

f) 9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(R,S)-hydroksi-7,7-dimetyyllinonaanihappoetyyliesteri

20 Liuosta, jossa on 5,85 g 9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-4(R,S)-hydroksi-7,7-dimetyyllinon-
2-yynehappoetyyliesteriä 100 ml:ssa tetrahydrofuraania,
hydrataan 1,2 g:n platina/hiili-katalyyttiä (5 % Pt:tä,
24 tunnin kuluttua lisätään uudestaan 1,2 g katalyyttiä)
25 läsnäollessa huoneen lämpötilassa normaalipaineessa 33
tuntia. Reaktioseos suodatetaan Hyflo[®]:lla ja suodos
haihdutetaan, saadaan raaka otsikossa mainittu yhdiste
keltaisena öljynä: $R_f(B) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 452$.

30 g) 9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(R,S)-hydroksi-7,7-dimetyyllinon-2-yynehappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa on 5,1 ml di-isopropyyliamiinia 40 ml:
ssa tetrahydrofuraania lisätään samalla sekoittaen argon-
35 atmosfäärissä -78 °C:ssa 22,2 ml 1,6 M n-butyylilitium-
liuosta heksaanissa. 30 minuutin kuluttua lisätään ti-

poittain kanyylin kautta liuos, joka on jäädytetty -78 °C:seen ja jossa on 2,5 ml etyyliopropiolaattia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Keltaista reaktioliuosta sekoitetaan vielä 1 tunti -78 °C:ssa ja lopuksi lisätään tipoittain

5 5,0 g 6-bentsyylioksi-2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyliheksanaalia (esimerkki 39f) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan 4,5 tuntia, jonka jälkeen reaktio sammutetaan lisäämällä kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta, reaktioseoksen annetaan lämmetä

10 huoneen lämpötilaan ja työskentelyä jatketaan tavalliseen tapaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä piihappogeeelillä (eluointiaine C). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste 4(S)- ja 4(R)-diastereomeerien seoksena suhteessa noin (5,4:1): $R_f(C) = 0,28$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 448$.

15 h) 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuosta, jossa on 6,54 g 3-(metoksikarbonyyliamino)kinoliinia 240 ml:ssa etanolia, hydrataan 0,68 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 50 °C:ssa 20 tuntia normaalipaineessa. Tavanomaisen työskentelyn jälkeen raakatuote kromatografoidaan 400 g:lla piihappogeeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja dietyylieetterin

25 8:1-seos. Saadaan 3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini kiteisenä kiinteänä aineena: $R_f(P) = 0,84$; MS: $M^+ = 206$.

1,0 g näin saatua tuotetta kromatografoidaan *Chiralcel[®] OD-Prep*-pylväässä (500 x50 mm) eluointiaineena heptaanin ja propanolin 8:2-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste molempien puhtaiden stereoisomeerien muodossa kiteisinä kiinteinä aineina:

stereoisomeeri I: $[\alpha]^{DRT} = +28,7$ (c=1, metyleenikloridi);

35 stereoisomeeri II: $[\alpha]^{DRT} = -28,5$ (c=1, metyleenikloridi).

1) 3-(metoksikarbonyyliamino)kinoliini

5,0 g:aan 3-aminokinoliinia 30 ml:ssa metyleenikloridia ja 15 ml:ssa pyridiiniä, lisätään tipoittain 0 °C:ssa 3,2 ml kloorimuuraishaishappometyyliesteriä 30 minuutin kuluessa. Sekoitetaan vielä 30 minuuttia ja lopuksi työskente-
 lyä jatketaan tavanomaiseen tapaan. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste kiteisenä kiinteänä aineena: $R_f(H) = 0,41$.

Esimerkki 75: 5(S)-amino-2(R)-butyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,-3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 81 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-butyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 83 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbo-
 nyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-
 butoksikarbonyyliamino-2(R)-butyyli-4(S)-hydroksi-7,7-
 dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
 po(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 687$)
 ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-butyyli-4(S)-
 hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyy-
 liamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
 taanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,15$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 647$) kautta esimerkin 92) mukaisesti puhtaana diaste-
 reomeerina: $R_f(P) = 0,48$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 547$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-butyylipropionihappo(N-butyli)amidi

5 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 74a) mukaisesti lähtemällä 338 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-butyylipropionihappo(N-butyli)amidia: $R_f(P) = 0,77$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 499$.

10

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-butyylipropionihappo(N-butyli)amidi

15 Esimerkkien 74b) ja 74c) mukaisesti lähtemällä 455 g:sta 3(R)-but-2-enyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoetrahydrofuraania saadaan 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyli)amidi (471 mg, $R_f(C) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 573$), joka lopuksi hydrataan 10 ml:ssa etikkaesteriä palladium/hiili-katalyytin (5 % Pd:tä) läsnäollessa 1 tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa otsikossa mainituksi yhdisteeksi: $R_f(A) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 485$.

25

c) 3(R)-but-2-enyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoetrahydrofuraani

30

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 546 mg:sta 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoetrahydrofuraania ja 0,17 ml:sta krottylibromidia esimerkissä 74d) kuvatun menetelmän mukaisesti: $R_f(D) = 0,32$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 460$.

35

Esimerkki 76: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

- 5 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 150 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 181 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,58$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,49$) kautta esimerkin 92) mukaisesti diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,17$, $R_t(V) = 14,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

- 3(R,S)-metoksimetyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini saadaan 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinista reaktiolla metoksietikkahappokloridin kanssa esimerkin 109b) mukaisesti kiteisenä kiinteänä aineena: $R_f(P) = 0,63$; MS: $M^+ = 220$.

- 30 Esimerkki 77: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

- 35 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 90 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-

oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 163 mg:sta 3-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-
 tetrahydrokinatsoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-
 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-tri-
 5 metyyli-8-(3-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatso-
 lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(K)$
 = 0,24) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydrok-
 si-2(R),7,7-trimetyyli-8-(3-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-
 tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-
 10 butyyli)amidin ($R_f(P)$ = 0,27) kautta: $R_f(S)$ = 0,19, $R_f(IV)$
 = 38,0 min; FAB-MS: $(M+H)^+$ = 505.

Lähtöaineena käytetty 3-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetra-
 hydrokinatsoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla
 15 tavalla:

Seokseen, jossa on 473 mg 1,2,3,4-tetrahydrokinatsoliinia
 (vrt. esimerkki 53) ja 1,03 ml trietyyliamiinia 30 ml:ssa
 metyleenikloridia, lisätään 0 °C:ssa samalla sekoittaen
 0,35 ml kloorimuuraahappoetyyliesteriä. 5 minuutin ku-
 20 luttua lisätään kyllästettyä vesipitoista natriumkloridi-
 liuosta, sekoitetaan lyhyen aikaa, jonka jälkeen reak-
 tioseosta käsitellään tavalliseen tapaan. Puhdistamalla
 FC:llä pihappogeelillä saadaan 3-etoksikarbonyyli-1,2,-
 3,4-tetrahydrokinatsoliini: $R_f(K)$ = 0,57; FAB-MS: $(M+H)^+$ =
 25 207.

Esimerkki 78: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
 li-8-[3(R,S)-fenyylikarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydro-
 kinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

30 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 50 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 35 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 83 mg:sta 3(R,S)-fenyylikarbonyylioksi-

1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-
 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
 trimetyyli-8-[3(R,S)-fenyylikarbonyylioksi-1,2,3,4-tetra-
 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)-
 5 amidin ($R_f(A) = 0,47$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
 no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-fenyyli-
 karbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyy-
 li]-oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(A) = 0,20$) kautta
 diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,30$, $R_t(V) = 28,1/28,6$
 10 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 552$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-fenyylikarbonyylioksi-
 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkiksi jul-
 kaisussa J.Am.Chem.Soc., 66, 1168 (1944) kuvatun mene-
 15 telmän mukaisesti: $R_f(\text{heksaanin ja metyleenikloridin 1:1-}$
 $\text{seos}) = 0,13$; $R_f(A) = 0,80$.

Esimerkki 79: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[2(R,S)-syano-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
 20 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 65 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 25 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tylyli)amidia ja 68 mg:sta 2(R,S)-syano-3,4-dihydro-2H-
 1,4-bentsoksatsiinia, joka valmistetaan Bartsch'in ja
 Schwarz'in julkaisussa J.Heterocyclic Chem., 20, 45
 30 (1983) esittämän menetelmän mukaisesti, (40,5N-isopropy-
 lideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-syano-3,4-dihydro-2H-1,4-
 bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)-
 amidin ($R_f(A) = 0,47$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
 35 no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-syano-3,4-
 dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaani-

happo(N-butylyli)amidin ($R_f(A) = 0,16$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,34$, $R_t(V) = 17,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 459$.

5 Esimerkki 80: 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

10 166 mg (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia sekoitetaan 3 ml:ssa metanolia 5 mg:n p-tolueenisulfonihappohydraattia
15 läsnäollessa huoneen lämpötilassa yön yli. Haihdutetaan, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan piihappogeelillä (ajoliuos N): $R_f(N) = 0,30$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 592$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

20 a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

25 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan 120 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-mettylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 203 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia
30 esimerkin la) mukaisesti ja puhdistamalla piihappogeelillä (ajoliuos Y): $R_f(Y) = 0,64$.

b) 3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

35

4,0 g 3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
oksatsiinia (esimerkki 20) sekoitetaan yhdessä 0,8 g:n
kanssa magnesiumjauhetta 100 ml:ssa metanolia 2 tuntia
huoneen lämpötilassa. Eksotermisen reaktion päätyttyä,
5 seos haihdutetaan, jäännös otetaan talteen metyleeniklo-
ridiin ja orgaaninen faasi pestään 0,1 N suolahapolla.
Tavanomaisen työskentelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan
250 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(B) = 0,26$.

10 Esimerkki 81: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 78
15 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-di-
hydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
po(N-buty yli)amidia (esimerkki 80) esimerkissä 1 kuvatul-
la tavalla: $R_f(S) = 0,37$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 492$.

20 Esimerkki 82: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7(R)-dimetyy-
li-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsok-
satsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi

25 Lähtemällä 91 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(S)-hydroksi-2(R),7(R)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbo-
nyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-
oktaanihappo(N-buty yli)amidia saadaan esimerkissä 72
kuvatulla tavalla diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,26$,
30 $R_f(IV) = 35,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 478$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-7(R)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 72a) kuvatulla tavalla lähtemällä 123 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7(R)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia: $R_f(A) = 0,12$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 578$.

10

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7(R)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

15

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkissä 72b) kuvatulla tavalla lähtemällä 90 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[3-karboksi-2(R)-metyylipropyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia diastereomeeriseoksena: $R_f(A) = 0,31$.

20

c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[3-karboksi-2(R)-metyylipropyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

25

Esimerkissä 72c) kuvatulla tavalla valmistetaan otsikossa mainittu yhdiste 425 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-hydroksi-2(R)-metyylibutyyl]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja puhdistetaan FC:llä 35 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena heksaanin, etikkaesterin ja jäätikan 50:

30

50:1-seos: $R_f(B) = 0,22$.

35

d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-hydroksi-2(R)-metyylibutyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 5 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 72d) kuvatulla tavalla lähtemällä 694 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R)-metyylibutyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja puhdistetaan FC:llä 60 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A): $R_f(H) = 0,45$.

- e) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[4-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R)-metyylibutyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 72e) mukaisesti lähtemällä 800 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R),7(R)-dimetyylinonaanihappo(N-butyli)amidia: $R_f(A) = 0,69$.

- f) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-9-tri-isopropyyilisilyylioksi-2(R),7(R)-dimetyylinonaanihappo(N-butyli)amidi

- Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 72f) kuvatulla tavalla 885 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7(R)-metyyli-2-metyleen-9-tri-isopropyyilisilyylioksinonaanihappo(N-butyli)amidia: $R_f(A) = 0,36$.

g) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7(R)-metyyli-2-metyleeni-9-tri-isopropyylisilyylioksinonaani-happo(N-butylyli)amidi

- 5 Esimerkissä 72g) kuvatulla tavalla lähtemällä 3,2 g:sta 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(R)-metyyli-6-tri-isopropyylisilyylioksiheksanaalia ($R_f(D) = 0,36$), joka valmistetaan esimerkeissä 72h) - 72n) kuvatuilla menetelmillä lähtemällä (S)-3-metyylibutyrolaktonista, valmistetaan
- 10 otsikossa mainittu yhdiste, joka puhdistetaan FC:llä 400 g:lla pihappogeeliä (ajoliuosgradientti E:stä B:hen) erottamalla molemmat stereoisomeerit. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,58$ sekä diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,47$.

15

Esimerkki 83: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

- 20 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 50 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 54 mg:sta 3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(A) = 0,38$) ja 5(S)-
- 25 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(A) = 0,08$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 562$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,24$, $R_f(V) = 16,6/17,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 462$.
- 30
- 35

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

5 Liuokseen, jossa on 1,0 g 3-hydroksikinoliinia 8,5 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 1,05 g vedetöntä kaliumkarbonaatti ja 0,48 ml metyylijodidia ja reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Laimennetaan dietyylieetterillä, saatu suspensio suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 60 g:lla
10 piihappogeeliä (ajoliuos F) 3-metoksikinoliiniksi: $R_f(A) = 0,53$.

Liuosta, jossa on 0,34 g 3-metoksikinoliinia 15 ml:ssa etanolia, hydrataan 0,07 g:n palladium/hiili-katalyyttiä
15 (10 % palladiumia) läsnäollessa 50 °C:ssa 8 tuntia ja raakatuote puhdistetaan tavanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen FC:llä piihappogeelillä (ajoliuos K). Saadaan 3(R,S)-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(A) = 0,61$.

20 Esimerkki 84: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
25 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 107 mg:sta 2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-
30 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(A) = 0,41$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
35 no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksime-tyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-

oktaanihappo(N-butyryli)amidin ($R_f(K) = 0,30$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,26/0,28$, $R_f(IV) = 39,9/40,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 494$.

- 5 Edellä lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini

10

435 mg:aan 4-tert.-butoksikarbonyyli-2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia lisätään 0 °C:ssa 3 ml 25%:ista trifluorietikkahappoliuosta metyleenikloridissa ja sekoitetaan 3 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan 30 g:lla piihappogeeliä metyleenikloridin ja metanolin 99:1-seoksella. Saadaan otosikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{metyleenikloridin/metanolin } 99:1\text{-seos}) = 0,67$.

15

20 b) 4-tert.-butoksikarbonyyli-2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini

1,9 g 4-tert.-butoksikarbonyyli-2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini liuotetaan 20 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään 0 °C:ssa 1,5 g 20%:istä kaliumhydridisuspensiota öljyssä. Sen jälkeen lisätään tipoitain 1,3 m metyylijodidia, seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja reaktion loputtua seos kaadetaan veteen. Tavanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan 250 g:lla piihappogeeliä FC:llä (ajoliuoksena metyleenikloridi): $R_f(D) = 0,45$.

25

30

c) 4-tert.-butoksikarbonyyli-2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini

1,47 g:aan 2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään 2,3 g di-tert.-butyylidikarbonaattia ja 10 mg 4-DMAP:tä ja sekoitetaan 17 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan ja kromatografoidaan suoraan 150 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(B) = 0,52$.

d) 2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini

1,6 g 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia saatetaan 20 ml:ssa tetrahydrofuraania reagoimaan 1,06 g:n kanssa litiumboorihydridiä. Lisätään 10 ml metanolia, jonka jälkeen haihdutetaan ja puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,29$.

Esimerkki 85: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidi

5

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidista (diastereomeeri I) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,34$) kautta puhtaana diastereomeerina: $R_f(S) = 0,24$; $R_t(IV) = 36,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 505$.

Lähtöaineet saadaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

20 a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 50 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 68 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolii-
30 nia ja saatu raakatuote puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti B:stä A:han) erottamalla molemmat 3(R)- ja 3(S)-stereoisomeerit. Saadaan puhdas
35 otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,19$ sekä diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,15$.

Esimerkki 86: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidi

5

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidista (diastereomeeri II; esimerkki 85a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,32$) kautta puhtaana diastereomeerina: $R_f(S) = 0,25$; $R_t(IV) = 36,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 505$.

10

15

20

Esimerkki 87: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25

30

35

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) annettujen menetelmien mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 205 mg:sta 2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,39$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 10 g:lla piihappogee-

liä, ajoliuos A ja etikkaesteri; $R_f(X) = 0,50$; $R_f(I) = 28,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 604$) kautta diastereomeeri-seoksena: $R_f(V) = 0,38$; $R_f(I) = 21,5/21,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

5

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

10 a) 2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Liuokseen, jossa on 1,37 g N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään argonatmosfäärissä 0,8 ml joditrimetyylisilaania. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen lisätään 10 ml metanolia ja haihdutetaan. Jäännös uute-
 15 taan kaksi kertaa 50 ml:lla heksaanin ja dietyylieetterin 10:1-seosta, sen jälkeen liuotetaan etikkaesteriin ja
 20 pestään 1 N natriumkarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (100 g piihappogeeliä, ajoliuos D). Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,17$.

25 b) N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan 3,0 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-
 30 2H-1,4-bentsoksatsiinia, 2,75 g:sta natriumbis(trimetyylisilyyli)amidia ja 1,7 ml:sta 3-bromi-1-propeenin esi-
 merkin 61) mukaisesti: $R_f(D) = 0,32$; $R_f(\text{tolueenin ja etikkaesterin } 3:1\text{-seos}) = 0,61$.

c) N-bentsyylioksidikarbonyyli-2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 84) mukaisesti 50,0 g:sta N-bentsyylioksidikarbonyyli-2(R,S)-etoksidikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia ja 5,4 g:sta litiumboorihydridiä esimerkin 61) mukaisesti:

R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,26; $R_t(I)$ = 23,8 min; MS: M^+ = 299.

d) N-bentsyylioksidikarbonyyli-2(R,S)-etoksidikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 1t) mukaisesti lähtemällä 40,0 g:sta 2(R,S)-etoksidikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia, 39 ml:sta kloorimuura-haishappobentsyyliesteriä ja 22,3 g:sta natriumvetykarbonaattia: R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,55; $R_t(I)$ = 27,8 min.

Esimerkki 88: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-proppyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) annettujen menetelmien mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksidikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 291 mg:sta 2(R,S)-proppyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksidikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-proppyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A)$ = 0,38; FAB-MS: $(M+H)^+$ = 646) ja 5(S)-tert.-butok-

sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-propyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(V) = 0,58$; $R_t(I) = 29,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 606$)

- 5 kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,29$; $R_t(I) = 22,0/22,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

- Käytetty 2(R,S)-propyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini saadaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 1,8 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-allylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esimerkki 87b) ja puhdistamalla raakatuote FC:llä (80 g pi-happogeeliä, ajoliuosgradientti tolueenin ja estikkaesterin seokset alkaen suhteesta 10:1 suhteeseen 3:1):
- 15 R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,50; FAB-MS: $(M+H)^+ = 208$.

- Esimerkki 89: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi
- 20

- Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) annettujen menetelmien mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 359 mg:sta 2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,22$; $R_t(I) = 31,3/31,6$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(X) = 0,31$; $R_t(I) = 26,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 578$) kautta diastereo-
- 25
- 30
- 35

meeriseoksena: $R_f(V) = 0,33$; $R_t(I) = 19,3/19,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 478$.

5 Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini saadaan esimerkin 1r) mukaisesti lähtemällä 1,7 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia: $R_f(\text{tolueenin ja etikka-esterin } 3:1\text{-seos}) = 0,47$; $R_t(I) = 12,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 180$.

15 b) N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkin 87b) mukaisesti lähtemällä 3,0 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-hydroksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia, 2,4 g:sta natriumbis(trimetyylisilyyli)amidia ja 0,94 ml:sta metyylijodidia: $R_f(\text{tolueenin ja etikkaesterin } 3:1\text{-seos}) = 0,56$; $R_t(I) = 27,9$ min.

25 Esimerkki 90: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

30 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 107 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (stereoisomeeri I) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-

35

amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-
 [2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-
 1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyy-
 5 sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-di-
 metyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-di-
 hydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 (N-butyyli)amidin (R_f (etikkaesteri) = 0,64) ja 5(S)-tert.-butok-
 sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-di-
 metyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-di-
 hydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 (N-butyyli)amidin (R_f (P) = 0,50) kautta puhtaana diaste-
 reomeerina: R_f (S) = 0,34; R_f (IV) = 37,0 min; FAB-MS:
 10 (M+H)⁺ = 535.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 esimerkiksi seuraavalla tavalla:

0,2 g 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-
 15 bentstiatsiinia kromatografoidaan selluloosa-triasetaa-
 tilla (kromatografiapylväs 50 x 1000 mm) eluointiaineena
 etanolin ja veden 95:5-seos. Stereoisomeeripuhtaiden ai-
 nefraktioiden haihduttamisen jälkeen saadaan 2(R)- tai
 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-
 20 siini (stereoisomeeri I) kellertävänä öljynä: $[\alpha]_D^{25} = +8,3$
 (c=1; metyleenikloridi) sekä 2(R)- tai 2(S)-metyyliamino-
 karbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini (stereoiso-
 meeri II) kellertävänä öljynä: $[\alpha]_D^{25} = -9,1$ (c=1; metylee-
 nikloridi).

25

Esimerkki 91: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-
 7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-
 3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaa-
 nihappo(N-butyyli)amidi

30

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksat-
 35 solidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyy-
 li)amidia ja 107 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbo-

nyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (stereoisomeeri II; esimerkki 90) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (R_f (etikkaesteri) = 0,60) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliamino-karbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (R_f (P) = 0,58) kautta puhtaana diastereomeerinä: R_f (S) = 0,36; R_t (IV) = 37,7 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 535$.

Esimerkki 92: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyli)amidi

116 mg:aan 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyli)amidia lisätään 0 °C:ssa 2 ml 4 N suolahappoa dioksaanissa ja sekoitetaan 2 tuntia. Lisätään 2 ml tolueenia ja reaktioseos haihdutetaan. Öljymäinen jäännös kromatografoidaan 10 g:lla piihappogee-
liä (ajoliuos K ja L). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste diastereoisomeerisena seoksena: R_f (P) = 0,11; R_t (IV) = 32,6 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 487$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 21a) kuvatulla tavalla lähtemällä 180 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidia ja puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J): $R_f(P) = 0,48$.

b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi

100 mg 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-[1-(karboksime-tyyli)syklopropyylimetyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia saatetaan reagoimaan esimerkissä 72b) kuvatun menetelmän mukaisesti 126 mg:n kanssa 2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja puhdistetaan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin ja metanolin 96:4-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,54$.

c) 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-[1-(karboksime-tyyli)syklopropyylimetyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

Liuos, jossa on 788 mg 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-[1-(2-hydroksietyyli)syklopropyylimetyyli]-2,2-dimetyyli-

1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia 24 ml:ssa hiilitetrakloridin ja asetonitriilin 1:1-seosta, lisätään seokseen, jossa on 2,2 g natriummetaperjodaattia, 47 mg rutenium(III)kloridihydraattia ja 24 ml vettä, ja reaktioseosta sekoitetaan voimakkaasti yksi tunti. Työskentelyä jatketaan esimerkin 72c) mukaan, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena heksaanin, etikkaesterin ja jääetikan 50:50:1-seos: R_f (heksaanin, etikkaesterin ja jääetikan 1:2:0,1-seos) = 0,66; FAB-MS: $(M+H)^+ = 455$.

d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-(2-hydroksietyyli)syklopropyyli]metyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidi

15

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkissä 39a) kuvatulla menetelmällä 1,2 g:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]metyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia: $R_f(A) = 0,24$.

20

e) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]metyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidi

25

Liuos, jossa on 3,1 g 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-4(S)-hydroksi-2-metyleeniheksaanihappo(N-butyyli)amidia 30 ml:ssa absoluuttista metanolia, hydrataan 30 mg:n bis[(S)-(-)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli](trietyyliamino)diruteniumtetrakloridia läsnäollessa esimerkissä 72f) kuvatulla tavalla ja raakatuote puhdistetaan FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A): $R_f(A) = 0,40$; MS: $M^+ = 491$.

30

Analyysi laskettu: C 68,54 % H 9,45 % N 5,71 %

35

saatu : C 68,29 % H 9,72 % N 5,70 %.

Näin saatu 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-4(S)-hydroksi-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi saatetaan reagoimaan esimerkissä 1d) kuvatulla tavalla dimetoksipropanin ja p-tolueenisulfonihappohydraatin kanssa ja puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos C). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerina: $R_f(A) = 0,58$.

- 10 f) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-6-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-4(S)-hydroksi-2-metyleenihexaanihappo(N-butyyl)amidi

Saattamalla 6,5 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-propanaalia reagoimaan esimerkissä 1f) kuvatulla tavalla ja puhdistamalla sen jälkeen raakatuote FC:llä 500 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D:stä A:han) erottamalla molemmat stereoisomeerit, saadaan puhtas otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,52$ sekä diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,41$.

- 25 g) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-propanaali

7,0 g 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-propan-1-olia saatetaan reagoimaan esimerkin 1g) mukaisesti. Tavanomaisen työskenteilyn jälkeen saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,84$.

- h) 2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-propan-1-oli

35 Seosta, jossa on 23,9 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[1-(2-bentsyylioksietyyli)syklopropyyli]-

tyyli]-1,3-oksatsolidiinia, 0,67 g p-tolueenisulfonihap-
 pohydraattia ja 100 ml metanolia, sekoitetaan 5 tuntia
 huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jonka
 jälkeen siihen lisätään dietyylieetteriä. Orgaaninen faa-
 si pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella
 ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivataan
 natriumsulfaatilla. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 900 g:
 lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti E:stä A:han): $R_f(C)$
 = 0,26.

10 Analyysi kaavalle $C_{20}H_{31}NO_4$
 laskettu: C 68,74 % H 8,94 % N 4,01 %
 saatu : C 68,44 % H 8,93 % N 4,09 %.

i) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[1-(2-
 15 bentsyylioksietyyli)syklopropyylimetyyli]-1,3-oksatsoli-
diini

15,1 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[1-
 (2-hydroksietyyli)syklopropyylimetyyli]-1,3-oksatsolidii-
 20 nia liuotetaan 50 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisätään 0
 °C:ssa 14,2 g kaliumhydridisuspensiota (20%:inen öljys-
 sä). Sekoitetaan 1 tunti 0 °C:ssa ja sen jälkeen lisätään
 tipoittain 6,3 ml bentsyylibromidia samalla sekoittaen.
 90 minuutin kuluttua reaktioseokseen lisätään hitaasti
 25 100 ml vettä ja vesipitoinen faasi uutetaan dietyylieet-
 terillä. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(A) = 0,8$;
 FAB-MS: $(M+H)^+ = 390$.

j) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[1-(2-
 30 hydroksietyyli)syklopropyylimetyyli]-1,3-oksatsolidiini

18,0 g:aan 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-
 [(1-vinyylisyklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiinia,
 joka on liuotettu 300 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään
 35 3 minuutin kuluessa 0 °C:ssa 2,5 ml diboraanidimetyyli-
 sulfidi-kompleksia ja seosta sekoitetaan 3 tuntia samalla
 jäällä jäähdyttäen. Lisätään peräkkäin 5 ml vettä, 16 ml

2 N natriumhydroksidia ja 8,5 ml 30%:ista vetyperoksidiliuosta ja sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen laimennetaan jääkylmällä kaliumkarbonaattiliuoksella ja vesipitoinen faasi uutetaan etikkaesterillä.

- 5 Raakatuote puhdistetaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(B) = 0,25$.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{35}NO_4$

laskettu: C 64,18 % H 9,76 % N 4,68 %

saatu : C 64,05 % H 9,76 % N 4,73 %.

10

k) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-vinyylisyklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiini

15

Suspensioon, jossa on 52,7 g metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia 470 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään vähitellen 10 minuutissa 27,05 g natriumheksametyylidisilatsaania. Tähän seokseen lisätään 5 °C:ssa 10 minuutissa 20,9 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-formyyli-syklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiinia ja seosta sekoitetaan 1 tunti sen jälkeen, kun se on lämmennyt huoneen lämpötilaan. Seos kaadetaan jääveteen ja vesipitoinen faasi uutetaan metyleenikloridilla. Otsikossa mainittu yhdiste puhdistetaan FC:llä 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos G): $R_f(G) = 0,56$.

25

1) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-formyyli-syklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiini

30

Liuokseen, jossa on 10,1 ml oksalyyli-kloridia 130 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tiipoittain -60 °C:ssa 11,1 ml dimetyylisulfoksidia 150 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen päätyttyä sekoitetaan vielä 10 minuuttia, sen jälkeen lisätään liuos, jossa on 22,3 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-hydroksimetyylisyklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiinia 270 ml:ssa metyleenikloridia, 20 minuutissa -60 °C:ssa ja sekoitetaan edelleen 30 minuuttia. Sen jälkeen lisätään samassa lämpöti-

35

lassa 43,6 ml trietyyliamiinia ja vielä lopuksi 30 minuutin kuluttua reaktioseokseen lisätään 140 ml 20%:ista kaliumvetysulfaattiliuosta. Tavanomaisen työskentelyn jälkeen saadaan otsikossa mainittu yhdiste raakatuotteena:

5 $R_f(A) = 0,73$.

m) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-hydroksimetyylisyklopropyyli)metyyli]-1,3-oksatsolidiini

10 31,3 g 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-bentsyylioksimetyyli)syklopropyyli]metyyli]-1,3-oksatsolidiinia liuotetaan 300 ml:aan tetrahydrofuraania ja hydrataan lisäämällä 3 g palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:tä) huoneen lämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan FC:
15 llä 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A) (22,3 g otsikossa mainittua yhdistettä): $R_f(A) = 0,32$.

n) 3-tert.-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4(S)-[(1-bentsyylioksimetyyli)syklopropyyli]metyyli]-1,3-oksatsolidiini
20

Seosta, jossa on 31,4 g 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-hydroksipropan-1-yyli]syklopropania, 80 ml 2-metoksipropeenia ja 0,5 g p-tolueenisulfonihappohydraattia 170 ml:ssa metyleenikloridia,
25 sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos haihdutetaan ja puhdistetaan FC:llä 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos G): $R_f(G) = 0,23$.

30 o) 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3-hydroksipropan-1-yyli]syklopropani

Liuokseen, jossa on 30,9 g 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyliet-
35 1-yyli]syklopropania 300 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla sekoittaen 4,3 g litiumboorihydridiä an-

noksittain. Sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen lisätään hitaasti tipoitain 500 ml metanolia, kunnes seos on haihtunut lähes kuiviin ja jäännös otetaan talteen metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi pestään 1 N suolahapolla. Tavanomainen jatkokäsittely tuottaa puhtaan otsikossa mainitun yhdisteet: $R_f(B) = 0,50$.

10 p) 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyyliet-1-yyli]syklopropani

Liuokseen, jossa on 27,7 g 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-amino-2-metoksikarbonyyliet-1-yyli]syklopropania 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla jäällä jäähdyttäen 25,3 g di-tert.-butyylidikarbonaattia ja seoksen lämmitettyä sitä sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan, jonka jälkeen saatu jäännös kromatografoidaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D). Saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste (34,8 g) kellertävänä öljynä: $R_f(D) = 0,33$.

q) 1-bentsyylioksimetyyli-1-[2(S)-amino-2-metoksikarbonyyliet-1-yyli]syklopropani

25 Liuokseen, jossa on 32 ml 2(R)-(-)-2,5-dihydro-3,6-dimetoksi-2-isopropyyliipyratsiinia 180 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonatmosfäärissä $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 105 ml 1,6 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa. Sekoitetaan 30 minuuttia, jonka jälkeen lisätään tipoitain samassa lämpötilassa liuos, jossa on 39,1 g 1-bentsyylioksimetyyli-1-(bromimetyyli)syklopropania 180 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kahden tunnin kuluttua reaktio on päättynyt. Reaktioseos kaadetaan 5 N ammoniumkloridiliuokseen ja vesipitoinen faasi uutetaan metyleenikloridilla. Näin saatu raaka alkylointituote (38,04 g) liuotetaan 425 ml:aan asetoniiriiliä, lisätään 425 ml 1 N suolahappoa ja sekoit-

tetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos kaadetaan 500 ml:aan 1 N natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan metyleenikloridilla. Raakatuote kromatografoidaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos N): $R_f(N) = 0,28$.

5 r) 1-bentsyylioksimetyyli-1-(bromimetyyli)syklopropani

58,9 g 1-bentsyylioksimetyyli-1-(hydroksimetyyli)syklopropania ja 88,5 g trifenyylifosfiinia liuotetaan 600 ml:aan metyleenikloridia ja 0 °C:ssa lisätään annokstain 60 g bromisukkinimidia. Sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa, reaktioseos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä 3 kg:lla piihappogeeliä eluointiaineena metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos. Saadaan 68 g otsikossa mainittua yhdistettä: $R_f(\text{metyleenikloridin ja heksaanin 1:1-seos}) = 0,50$.

s) 1-bentsyylioksimetyyli-1-(hydroksimetyyli)syklopropaani

20 Liuokseen, jossa on 23,2 g 1,1-(bis-hydroksimetyyli)syklopropania (valmistettu julkaisussa J.Org.Chem. 21, 1490 (1956) kuvatun menetelmän mukaan) 250 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisätään peräkkäin samalla sekoittaen 9,1 g natriumhydridisuspensiota (60%:inen öljyssä) ja 29,7 g
25 bentsyylibromidia. Kahden tunnin kuluttua reaktioseos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(B) = 0,33$.

30 Esimerkki 93: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

35 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-

oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 144 mg:sta 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminokar-
 bonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopro-
 pylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydrok-
 5 si-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliaminokarbo-
 nyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butyli)amidin [R_f (L, kaksinkertainen ajo-
 matka) = 0,42] ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-
 hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliami-
 10 nokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbo-
 nyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin [R_f (L, kaksinkertai-
 nen ajomatk) = 0,37; FAB-MS: (M+H)⁺ = 618] kautta puhtaa-
 na diastereomeeriseoksena: R_f (S) = 0,27; R_f (V) = 17,8/18,1
 min; FAB-MS: (M+H)⁺ = 518.

15 Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminokarbonyy-
 liamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimer-
 kiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 1,65 ml N,N-dimetyylikarbamoyyliklo-
 20 ridia 3,9 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 2,0 g 3-aminokino-
 liinia annoksina ja reaktioseosta sekoitetaan 24 tuntia
 huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan sen jälkeen
 50 ml:aan jäävettä. Tavanomaisen jatkotyöskentelyn ja
 raakatuotteen kromatografisen puhdistuksen 100 g:lla pii-
 25 happogeeliä (ajoliuos L) jälkeen saadaan 3-(N,N-dimetyy-
 liaminokarbonyyliamino)kinoliini: R_f (L) = 0,23; MS: M⁺ =
 215.

1,4 g edellä kuvattua karbamidijohdannaista liuotetaan 40
 30 ml:aan etanolia ja hydrataan 0,28 g:n palladium/hiili-ka-
 talyyttiä (10 % palladiumia) läsnäollessa 50 °C:ssa 40
 tuntia, jonka jälkeen lisätään uudestaan 0,14 g katalyyt-
 tiä ja hydrataan edelleen 7 tuntia. Jatkamalla työskente-
 lyä tavanomaiseen tapaan ja puhdistamalla FC:llä 170 g:
 35 lla piihappogeeliä ajoliuksena metyleenikloridin ja me-
 tanolin 96:4-seos saadaan 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminokarbo-

nyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(L) = 0,36$; MS: $(M)^+ = 219$.

Esimerkki 94: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatuilla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 100 mg:sta 2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropyyli-deeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,40$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 649$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,30/0,27$; $R_t(VI) = 38,9/39,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 549$.

Lähtöaineena käytetty 2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiini saadaan, kun 2,0 g 2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia saatetaan reagoimaan 5 ml:ssa 2,3 N etyyliamiiniliuosta dimetyyliformamidissa 60 °C:ssa 17 tunnin ajan ja puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos A): $R_f(A) = 0,29$.

Esimerkki 95: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

5

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylili)amidia ja 138 mg:sta 2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidin ($R_f(K) = 0,38$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidin ($R_f(K) = 0,23$) kautta diastereomeeriseokse-
na: $R_f(P) = 0,45$; $R_t(IV) = 36,0/36,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 551$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:
839 mg 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia 6,6 ml:ssa 6 M 2-metoksietyyliamiiniliuosta dimetyyliformamidissa sekoitetaan 50 °C:ssa yön yli. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin 99:1:0,1-seos: $R_f(H) = 0,21$.

Esimerkki 96: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5 Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 188 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 206 mg:sta 3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,-
10 3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,54$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,20$)
15 kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,29$; $R_t(V) = 24,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

Esimerkki 97: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 58 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia
30 esimerkin 52) mukaisesti ja puhdistetaan FC:llä piihappogeelillä (ajoliuos M): $R_f(S) = 0,13$; $R_t(IV) = 39,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

35 Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

5 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 73 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia (diasteromeeri I) esimerkin 20a) mukaisesti ja puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,62$.

15 b) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 126 mg:sta indoliini-3(R,S)-karboksyylihappoetyyliesteriä esimerkissä 45b) kuvatulla tavalla ja puhdistetaan FC:llä 25 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B) erottamalla molemmat stereoisomeerit. Saadaan otsikossa mainitun yhdisteen molemmat puhtaat diastereomeerit: $R_f(A) = 0,48$ diastereomeerille I; $R_f(A) = 0,41$ diastereomeerille II.

30 c) Indoliini-3(R,S)-karboksyylihappoetyyliesteri

0,83 g 1-(tert.-butoksikarbonyyli)indoliini-3(R,S)-karboksyylihappoetyyliesteriä 5 ml:ssa 4 N suolahappoa dioksaanissa sekoitetaan 1 tunti 0 °C:ssa. Reaktioseos haihdutetaan, öljymäinen jäännös otetaan talteen metyleenikloridiin ja pestään pienellä määrällä kyllästettyä nat-

riumvetykarbonaattiliuosta ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Kuivataan natriumsulfaatilla, jonka jälkeen orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(A) = 0,65$; IR (kloroformi): 1730 (s).

d) 1-(tert.-butoksikarbonyyli)indoliini-3(R,S)-karboksyylihapoetyyliesteri

10 Liuosta, jossa on 1,0 g 1-(tert.-butoksikarbonyyli)indoli-3-karboksyylihapoetyyliesteriä 20 ml:ssa vedetöntä etanolia, hydrataan 0,50 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (5 % Pd:tä) läsnäollessa 80 °C:ssa reaktion loppuun. Reaktioseos suodatetaan Celite'545:llä, jonka jälkeen
15 suodos haihdutetaan ja öljymäinen jäännös puhdistetaan FC:llä 15 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena heksaanin ja etikkaesterin 15:1-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(G) = 0,39$.
Analyysi kaavalle $C_{16}H_{21}NO_4$
20 laskettu: C 65,96 % H 7,27 % N 4,81 %
saatu : C 65,67 % H 7,18 % N 4,77 %.

e) 1-(tert.-butoksikarbonyyli)indoli-3-karboksyylihapoetyyliesteri

25 Liuosta, jossa on 3,15 g indoli-3-karboksyylihapoetyyliesteriä, 4,36 g di-tert.-butyylikarbonaattia ja 0,02 g 4-DMAP:tä 30 ml:ssa asetonitriiliä, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseos laimennetaan 200 ml:lla etikkaesteriä. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin laimealla suolahapolla, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Puhdistamalla FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena heksaanin ja etikkaesterin
30 15:1-seos, saadaan 5,1 g otsikossa mainittua yhdistettä: $R_f(G) = 0,41$.
35

f) Indoli-3-karboksyylihappoetyyliesteri

Seoksen, jossa on 3,23 g indoli-3-karboksyylihappoa 85
ml:ssa metanolia ja 8,5 ml:ssa vettä, pH säädetään arvoon
5 7 lisäämällä 20%:ista vesipitoista kesiumkarbonaattiliu-
osta ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjössä. Jäännös ote-
taan talten kaksi kertaa, kummallakin kertaa 30 ml:lla
dimetyyliformamidia ja haihdutetaan uudestaan. Lopuksi
lisätään 30 ml dimetyyliformamidia ja 1,75 ml jodietaania
10 huoneen lämpötilassa ja sekoitetaan 4 tuntia. Reaktioseos
haihdutetaan, jonka jälkeen jäännös puhdistetaan 30 g:lla
piihappogeeliä (ajoliuos D). Saadaan otsikossa mainittu
yhdiste (3,15 g): $R_f(E) = 0,11$.

15 Esimerkki 98: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyy-
li-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikar-
bonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 41
20 mg:sta 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-
indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia
esimerkin 97 mukaisesti ja puhdistetaan FC:llä piihap-
geelillä (ajoliuos M). Saadaan otsikossa mainittu yhdis-
25 te: $R_f(S) = 0,26$; $R_f(IV) = 39,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

30 a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-
7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyli-indo-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 55 mg:sta
35 (40,5N-isopropylideeni-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etok-

sikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia (esimerkki 97b), diastereomeeri II) esimerkissä 97a) kuvatulla tavalla ja puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J): $R_f(P) = 0,58$.

5

Esimerkki 99: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

10

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 40 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidia (diastereomeeri I) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(P) = 0,49$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 604$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,13$; $R_t(IV) = 13,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

15

20

25

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

30

Lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butylyli)amidia ja 135 mg:sta 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja puhdistamalla

35

raakatuote kromatografisesti erottamalla molemmat 3(R)- ja 3(S)-diastereomeerit, saadaan puhdas otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(P) = 0,55$ sekä diastereomeeri II: $R_f(P) = 0,50$.

5

b) 3(R,S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

1,4 g 3-(metyyliaminokarbonyyliamino)kinoliinia 40 ml:ssa etanolia hydrataan esimerkissä 93 kuvatulla tavalla. Raakatuote puhdistetaan 200 g:lla piihappogeeliä ajoliuokse-
na metyleenikloridin, metanolin ja jäätikan 99:1:1-seos: $R_f(L) = 0,34$; MS: $M^+ = 205$.

15 c) 3-(metyyliaminokarbonyyliamino)kinoliini

Liuokseen, jossa on 2,0 g 3-aminokinoliinia 15 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään argonatmosfäärissä 0,99 ml metyyli-isosyanaattia ja kuumennetaan 2 tuntia palautus-
jäähdyttäen. Lisätään uudestaan 0,95 ml metyyli-isosyanaattia ja reaktioseosta kuumennetaan uudestaan 2 tuntia palautusjäähdyttäen. Raakatuote kromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti L:stä P:hen).
Saadaan otsikossa mainittu yhdiste kiteisenä kiinteänä
25 aineena: $R_f(L) = 0,2$; $M^+ = 201$.

Esimerkki 100: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
30 po(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 40 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
35 [3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tet-

rahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
 amidia (diastereomeeri II; esimerkki 99a) 5(S)-tert.-
 butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
 8-[3(R)- tai 3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-
 5 tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl-
 li)amidin (R_f (metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammo-
 niakin 95:5:1-seos) = 0,22; FAB-MS: $(M+H)^+ = 604$) kautta.
 $R_f(S) = 0,17$; $R_t(IV) = 13,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

10 Esimerkki 101: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
 tyyli-8-[3(R,S)-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 52, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 15 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 137 mg:sta 3(R,S)-fenyyli-1,2,3,4-tetra-
 20 hydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butok-
 sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
 [3(R,S)-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyl-
 li]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,57$) ja 5(S)-
 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-tri-
 25 metyyli-8-[3(R,S)-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) =$
 0,59) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,28$; $R_t(IV)$
 = 32,0 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 508$.

30 Lähtöaineen käytetty 3(R,S)-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
 kinoliini valmistetaan hydraamalla 410 mg 3-fenyylikino-
 liinia, joka valmistetaan julkaisussa J.Stavennuiter et
 al. Heterocycles, 26, 2711 (1987) kuvatun menetelmän
 mukaan ja joka liuotetaan 10 ml:aan etanolia, 100 mg:n
 35 palladium/hiili-katalyyttiä (10 % palladiumia) läsnäol-
 lessa 70 °C:ssa normaalipaineessa ja lopuksi raakatuote

puhdistetaan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena hekseenin ja etikkaesterin 9:1-seos: sul.p. 84-86 °C;
 $R_f(F) = 0,39$; MS: $M^+ = 209$.

5

Esimerkki 102: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetra-
hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-
amidi

10

Esimerkeissä 20, 20a ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
temällä 301 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
tyyli)amidia ja 410 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyli-4-
okso-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (valmistettu julkaisun
G.R.Proctor et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans. I, 1803

15

(1972) mukaan) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butok-
sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
[3(R,S)-metoksikarbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin

20

(esimerkin 1a) mukainen) ja puhdistamalla 20 g:lla pii-
happogeeliä ajoliuoksena etikkaesterin ja tolueenin 1:3-

25

seos: (R_f (etikkaesterin ja tolueenin 1:3-seos) = 0,15;
 $R_f(I) = 27,3$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikar-
bonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyy-
li]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (puhdistus 10 g:lla

30

pii-happogeeliä, ajoliuos A ja etikkaesteri) kautta dia-
stereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,35$; $R_f(I) = 20,5/21,3$ min;
FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

Esimerkki 103: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5 Esimerkeissä 20, 20a ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 487 mg:sta 3(R,S)-allyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(X) = 0,45$; $R_t(I) = 29,1/29,5$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidin ($R_f(X) = 0,30$; $R_t(I) = 25,2$ min) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,28/0,34$; $R_t(I) = 19,1/19,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 515$.

Esimerkki 104: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25 Esimerkeissä 20, 20a ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 600 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 866 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyliaminome-

tyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
 taanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(X) = 0,45$) ja 5(S)-tert.-
 butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
 8-[3(R,S)-metoksykarbonyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetra-
 5 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
 amidin ($R_f(X) = 0,25$; $R_t(I) = 29,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ =$
 619) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,23$; $R_t(I) =$
 $21,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

10 Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla
 tavalla:

a) 3(R,S)-metoksykarbonyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetra-
hydrokinoliini

15

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan 3,1 g:sta 3(R,S)-
 aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 2,2 ml:sta
 kloorimuuraishaishappometyyliesteriä esimerkissä 54 kuva-
 tulla tavalla (sekoitetaan 2 tuntia 0 °C:ssa) ja puhdis-
 20 tetaan kromatografisesti piihappogeelillä ajoliuoksena
 heksaanin ja etikkaesterin 1:2-seos: $R_f(A) = 0,25$; FAB-MS:
 $(M+H)^+ = 221$.

b) 3(R,S)-aminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25

Liuosta, jossa on 10 g kinoliini-3-karboksyylihapponit-
 riiliä 500 ml:ssa etanolia, hydrataan 1,0 g:n palladium/
 hiili-katalyyttiä (10 % palladiumia) läsnäollessa 45 °C:
 30 ssa 40 tuntia normaalipaineessa: $R_f(A) = 0,61$.

Esimerkki 105: 4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-5(S)-metaa-
nisulfonyyliamino-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyy-
liaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5

Liuokseen, jossa on 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopro-
 pyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbo-
 nyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butyyli)amidia (esimerkki 90) metyleeni-
 10 kloridi/dimetyyliformamidissa, lisätään peräkkäin 27 µl
 trietyyliamiinia ja 15 mg metaanisulfonihappoanhydridiä
 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli ja sen jäl-
 keen se kromatografoidaan suoraan 10 g:lla piihappogeeliä
 (ajoliuos P). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) =$
 15 0,44; $R_t(IV) = 41,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 613$.

Esimerkki 106: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetra-
 20 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-
amidi

Esimerkeissä 20, 20a ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 25 temällä 151 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 146 mg:sta 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminome-
 tyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylidee-
 30 ni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliaminometyyli-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 (N-butyyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen ja puhdistus 20
 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos N): $R_f(N) = 0,39$; FAB-MS:
 35 $(M+H)^+ = 629$ ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-
 hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-N,N-dimetyyliami-

nometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (puhdistus sen jälkeen, kun on uutettu etikkaesterillä natriumkarbonaattiliuoksesta, FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J): $R_f(V) = 0,18$)
 5 kautta esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaisesti diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,06$; $R_t(I) = 15,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 489$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminometyyli-
 10 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkin 1m) mukaisesti lähtemällä 165 mg:sta (R,S)-N,N-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (esimerkki 23c) ja 80 mg:sta litiumalumiinihydridiä. Tavanomaiseen tapaan työskentelemällä ja puhdistamalla raakatuote saadaan
 15 3(R,S)-N,N-dimetyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f(O) = 0,20$; MS: $M^+ = 190$.

Esimerkki 107: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksi-iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-amidi
 20

Esimerkeissä 20, 20a ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 220 mg:sta 2(R,S)-metoksi-iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 25 2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksi-iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (esimerkin 1a) mukainen, $R_f(A) = 0,44$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 30 2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksi-iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaani-
 35

happo(N-butylyli)amidin ($R_f(V) = 0,64$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 591$) kautta esimerkin 1) mukaisesti diastereomeeriseokse-
na: $R_f(V) = 0,25$; $R_t(I) = 20,5/20,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 491$.

5

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 600 mg N-bentsyylioksikarbonyyli-
2(R,S)-formyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia ($R_f =$
10 0,31; valmistettu Swern-hapetuksella (esimerkki 1g) esi-
merkistä 87c) 30 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 3,42 g O-
metyylihydroksyyliamiinihydrokloridia, reaktioseosta se-
koitetaan sen jälkeen 36 tuntia huoneen lämpötilassa,
jonka jälkeen se haihdutetaan. Raakatuote liuotetaan
15 etikkaesteriin ja pestään 1 M natriumvetykarbonaattiliu-
oksella, vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuok-
sella. Saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-metoksi-
iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini (540 mg):
 $R_f(A) = 0,61$. Jatkoreaktio esimerkin 87a) mukaan ja raaka-
20 tuotteen puhdistaminen FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä
(ajoliuos N) tuottaa 2(R,S)-metoksi-iminometyyli-3,4-
dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinin: $R_f(A) = 0,51$.

Esimerkki 108: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
25 tyyli-8-[3(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsok-
satsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheilla
kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste
30 lähtemällä 70 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-
(3-karboksidi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-
oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
tyyli)amidia ja 82 mg:sta 3(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-
2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-
35 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-tri-
metyyli-8-[3(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-

oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,47$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaani-
 5 happo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,38$) kautta esimerkissä 52 kuvatulla tavalla diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,12/0,10$; $R_t(IV) = 32,2/33,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 477$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 10 esimerkiksi seuraavalla tavalla:
 1,20 g 3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (saadaan sivutuotteena valmistettaessa 2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini; esimerkki 16a) liuotetaan 20 ml:aan 6 N ammoniakki-
 15 liuosta metanolissa ja pidetään 60 tuntia pommiputkessa 50 °C:ssa. Haihduttamalla ja puhdistamalla raakatuote FC:llä 180 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos 0) saadaan 3(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini: $R_f(T) = 0,26$.

20

Esimerkki 109: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

25

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheilla
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 125 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-
 butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
 30 8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia (diastereomeeri I) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbo-
 35 nyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,43$) kautta

puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,21$; $R_f(IV) = 37,6$
min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

5

a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-
amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

10

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 200
mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-
dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-
yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 289
15 mg:sta 2(R,S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydro-
kinoliinia ja puhdistetaan FC:llä 25 g:lla piihappogeeliä
(ajoliuosgradientti C:stä A:han) erottamalla molemmat
3(R)- ja 3(S)-stereoisomeerit. Saadaan puhdas otsikossa
mainittu yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,28$ sekä
20 diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,20$.

b) 3(R,S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
liini

25

Liuokseen, jossa on 0,5 g 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahyd-
rokinoliinia 6 ml:ssa tolueenia, lisätään peräkkäin sa-
malla voimakkaasti sekoittaen 10 ml 10%:ista natriumhyd-
roksidia ja 0,34 ml etyyliklooriformiaattia ja lisäyksen
loputtua sekoitetaan vielä 5 minuuttia. Työskentelemällä
30 tavalliseen tapaan ja kromatografoimalla raakatuote 25
g:lla piihappogeeliä ajoliuoksena metyleenikloridi, saa-
daan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,78$; MS; $M^+ =$
220.

c) 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuosta, jossa on 35 g 3-aminokinoliinia 330 ml:ssa etanolia, hydrataan kaikkiaan 27 g:n Raney-nikkeliä läsnäollessa 55 °C:ssa ja 90 baarin paineessa 44 tuntia. Tavanomaisen työskentelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan 900 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos S): $R_f(S) = 0,40$; MS: $M^+ = 148$.

10 Esimerkki 110: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

15 Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 150 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidia (diastereomeeri II, esimerkki 109a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidin (R_f(P) = 0,45) kautta puhtaana stereoisomeerina: R_f(S) = 0,18; R_t(IV) = 37,4 min; FAB-MS: (M+H)⁺ = 519.

25 Esimerkki 111: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylili)amidi

30 Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 118 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-

8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia (diastereomeeri I) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
 5 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,44$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,29$; $R_t(IV) = 39,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

10 Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) (4O,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi
 15

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan lähtemällä 150 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-
 20 yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 231 mg:sta 3(R,S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja molemmat 3(R)- ja 3(S)-stereoisomeerit erotetaan kromatografisesti 25 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti C:stä A:han). Saadaan otsikossa mainittu
 25 yhdiste (diastereomeeri I): $R_f(A) = 0,37$ sekä diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,30$.

b) 3(R,S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan esimerkissä 108b) kuvatulla menetelmällä 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinista ja propyyliklooriformiaatista: $R_f(P) = 0,84$; MS: $M^+ = 234$.
 30

Esimerkki 112: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
(N-butyyli)amidi

5

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 94 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-

butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-

10 8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty-

li)amidia (diastereomeeri II; esimerkki 111a) 5(S)-tert.-

butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-

15 8-[3(R)- tai 3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty-

li)amidin ($R_f(P) = 0,40$) kautta puhtaana stereoisomeerina:

$R_f(S) = 0,27$; $R_f(IV) = 39,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

Esimerkki 113: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
 20 tyyli-8-[2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-
bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-
amidi

Esimerkeissä 21a) ja 21b) kuvatulla tavalla saadaan otsi-
 25 kossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena lähtemällä 205 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-

2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-

5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja

207 mg:sta 2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-

30 bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-but-

oksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-

[2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksat-

sin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A)$

= 0,22) kautta ja lopuksi saatetaan reagoimaan joditrim-

35 tyylisilaanin kanssa esimerkissä 87a) kuvatulla tavalla:

$R_f(V) = 0,27$; $R_f(I) = 23,1/23,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

Lähtöaineena käytetty 2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini valmistetaan saattamalla 500 mg N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-formyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esimerkki 107) reagoimaan 0,28 ml:n kanssa eteeniglykolia 25 ml:ssa tolueenia keittäen palautusjäähdyttään ja poistamalla vettä atseotrooppisesti yön yli 25 mg:n p-tolueenisulfonihappohydraattia läsnäollessa. Jatkamalla työskentelyä tavanomaiseen tapaan ja puhdistamalla raakatuote FC:llä piihappogeelillä ajo-liuoksena tolueenin ja etikkaesterin 6:1-seos, saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini (R_f (tolueenin ja etikkaesterin 3:1-seos) = 0,52). Lopuksi hydrataan esimerkissä 1r) kuvatulla tavalla ja saadaan 2(R,S)-(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini: $R_f(P) = 0,74$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 208$.

Esimerkki 114: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2,2,7,7-tetrametyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Lähtemällä 92 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 109 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2,2,7,7-tetrametyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,31$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 659$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2,2,7,7-tetra-

metyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,20$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 619$) kautta esi-
 merkin 92) mukaisesti puhtaana diastereomeerina: $R_f(P) =$
 5 $0,43$; $R_t(IV) = 35,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

10 a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappo(N-butyyli)amidi

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan esimerkin 74a) mukaisesti lähtemällä 204 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-
 15 4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappo(N-butyyli)amidia: $R_f(L) = 0,15$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 471$.

20 b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkkien 74b) ja 74c) mukaisesti lähtemällä 398 mg:sta
 25 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-3,3-dimetyyli-2-oksotetrahydrofu-
 raania saadaan 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bent-
 syylioksi-2,2-dimetyylibutyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2,2-dimetyylipropionihappo(N-
 butyyli)amidi (309 mg, $R_f(B) = 0,41$; FAB-MS: $(M+H)^+ =$
 30 547), joka hydrataan 5 ml:ssa etikkaesteriä palladium/
 hiili-katalyytin (5 % Pd:tä) läsnäollessa 2 tunnin kulu-
 essa huoneen lämpötilassa otsikossa mainituksi yhdis-
 teeksi: $R_f(L) = 0,33$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 457$.

c) 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-3,3-dimetyyli-2-oksotetrahydrofuraani

5 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan 518 mg:sta 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania ja 0,18 ml:sta metyylijodidia esimerkissä 74d) kuvatun menetelmän mukaisesti. Sekoitetaan 3 tuntia -78 °C:ssa, jonka jälkeen reaktioseoksen annetaan lämmetä 0 °C:seen, sekoitetaan vielä 2 tuntia ja työskentelyä jatketaan tavanomaisten menetelmien mukaisesti. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste:
 10 $R_f(D) = 0,30$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 434$.

15 Esimerkki 115: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso-oksatsolidin-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

20 Otsikossa mainittu yhdiste saadaan kuten esimerkeissä 92, 52a ja 52b) kuvataan lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 144 mg:sta 3(R,S)-(2-okso-oksatsolidin-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia
 25 (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso-oksatsolidin-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,57$) ja
 30 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso-oksatsolidin-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,48$) kautta diastereomeeriseokseksi: $R_f(P) = 0,15$; $R_t(V) = 15,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ =$
 35 517.

Käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

26,0 g 3-bromikinoliinia ja 4,35 g 2-oksatsolidinonia 200
 5 ml:ssa ksyleeniä, kuumennetaan 7,4 g:n kaliumasettaattia
 ja 4,8 g:n kuparijauhetta läsnäollessa 9 tuntia palautus-
 jäädyttämällä menetelmän mukaan, jonka B.Renger on esittä-
 nyt julkaisussa Synthesis (1985) 856. Reaktioseoksen jat-
 kokäsittelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan piihappogee-
 10 lillä ajoliuoksena metyleenikloridin, metanolin ja kons.-
 ammoniakin 500:10:1-seos ja saadaan 3-(kinolin-3-yyli)-2-
 oksatsolidinoni kiteisenä kiinteänä aineena: R_f (metylee-
 nikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin 500:10:1-seos) =
 0,39; FAB-MS: $(M+H)^+ = 215$.

15 0,67 g saatua tuotetta hydrataan 10 ml:ssa etanolia 0,1
 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % palladiumia) läsnä-
 ollessa 50 °C:ssa 20 tuntia ja FC:llä 80 g:lla piihappo-
 geeliä (ajoliuos N) saadaan 3(R,S)-(2-okso-oksatsolidin-
 20 3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini valkoisena kiinteänä
 aineena: $R_f(N) = 0,61$; MS: $M^+ = 218$.

Esimerkki 116: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metoksimetoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
 25 kinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi

Esimerkeissä 21, 21a ja 21b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 600 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 30 karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 815 mg:sta 3(R,S)-metoksimetoksimetyyli-
 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-
 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
 35 trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetoksimetyyli-1,2,3,4-tetra-
 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)a-

midin ($R_f(A) = 0,14$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 646$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin
 5 ($R_f(X) = 0,36$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 606$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(X) = 0,40$; $R_t(I) = 23,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

Lähtöaineena käytetty 3(R,S)-metoksimetoksimetyyli-1,2,-
 10 3,4-tetrahydrokinoliini valmistetaan kuten esimerkissä 105 kuvataan amiini-komponentille lähtemällä N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinista: $R_f(A) = 0,44$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 208$.

15 Esimerkki 117: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyylioksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 20 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 134 mg:sta 3(R,S)-allyylioksimetyyli-1,2,-
 25 3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyylioksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,48$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-
 30 hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-allyylioksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,24$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,25$; $R_t(IV) = 42,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 502$.

Käytetty amiini-komponentti saadaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 0,6 g 1-tert.-butoksikarbonyyli-
 5 3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 7
 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0 °C:ssa. 0,5 g kaliumhydridisuspensiota (20%:inen öljyssä), sekoitetaan 30
 minuuttia ja lopuksi lisätään 0,58 ml allyylibromidia.
 Sekoitetaan 45 minuuttia 0 °C:ssa, jonka jälkeen seosta
 10 käsitellään tavanomaiseen tapaan ja raakatuote puhdistetaan
 50 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos F). Saadaan 1-
 tert.-butoksikarbonyyli-3(R,S)-allyylioksimetyyli-1,2,-
 3,4-tetrahydrokinoliini värittömänä öljynä ($R_f(F) = 0,40$),
 joka saatetaan sen jälkeen reagoimaan esimerkin 20a)
 15 mukaisesti. Puhdistamalla FC:llä 50 g:lla piihappogeeliä
 ajoliuoksena metyleenikloridi saadaan 3(R,S)-allyyliok-
 simetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini: $R_f = 0,40$; MS: $M^+ = 203$.

20 Esimerkki 118: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
kinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 25 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-
 karboksi-2,2-dimetyylipropylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oks-
 atsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyy-
 li)amidia ja 146 mg:sta 3(R,S)-metoksietoksimetyyli-1,2,-
 30 3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-
 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-tri-
 metyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahyd-
 rokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin
 ($R_f(A) = 0,22$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-
 35 hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksime-
 tyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaa-

nihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(H) = 0,12$) kautta: $R_f(S) = 0,22$; $R_t(IV) = 38,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

Käytetty amiini-komponentti saadaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

0,6 g 1-tert.-butoksikarbonyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saatetaan reagoimaan esimerkissä 117 kuvatun menetelmän mukaisesti 0,64 ml:n kanssa (2-bromietyyli)metyylietteriä 5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja tavanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen saadaan 1-tert.-butoksikarbonyyli-3(R,S)-metoksietoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini ($R_f(A) = 0,67$), joka saatetaan sen jälkeen reagoimaan esimerkissä 117 vastaavalle reaktiovaiheelle kuvatulla tavalla 3(R,S)-metoksietoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliiniksi: $R_f(A) = 0,53$; MS: $M^+ = 221$.

Esimerkki 119: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso pyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)-amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksoatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 142 mg:sta 3(R,S)-(2-okso pyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso pyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,31$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-okso pyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,23$)

kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,24$; $R_f(IV) = 35,4$
38,6 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 515$.

Käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi
seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 4,26 g 2-pyrrolidonia, 26,0 g 3-bromi-
kinoliinia, 7,4 g kaliumasetaattia ja 4,8 g kuparijauhet-
ta 200 ml:ssa ksyleeniä, kuumennetaan palautusjäähdyttään
12 tuntia esimerkin 115 mukaisesti. Reaktioseosta käsi-
tellään edelleen, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan
250 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos K). Saadaan 1-(kino-
lin-3-yyli)-2-okso-pyrrolidiini kiteisenä kiinteänä ainee-
na: $R_f(L) = 0,32$.

Liuosta, jossa on 1,0 g näin saatua tuotetta 20 ml:ssa
etanolia, hydrataan 0,2 g:n palladium/hiili-katalyyttiä
(10 % palladiumia) läsnäollessa 50 °C:ssa 22 tuntia. Ta-
vanomaisen jatkotyöskentelyn jälkeen raakatuote puhdiste-
taan FC:llä 30 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos K) kitei-
seksi 3(R,S)-(2-okso-pyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetra-
hydrokinoliiniksi: $R_f(K) = 0,36$; MS: $M^+ = 216$.

Esimerkki 120: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[2(R)- tai
2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-
sin-4-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyli-
heksaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-
(karboksimeetyli)syklopropyylimetyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-
oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
tyyli)amidia ja 137 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metyyliamino-
karbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsiinia (stereo-
isomeeri I; esimerkki 90) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-
tert.-butoksikarbonyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[2(R)-

tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
 tiatsin-4-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-
 metyyliheksaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,54$) ja
 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-
 5 [2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-
 1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-
 2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,41$)
 kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(P) = 0,11$; $R_f(IV) =$
 33,3 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 505$.

10

Esimerkki 121: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai
3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyylihek-
saanihappo(N-butyyli)amidi

15

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-
 (karboksimetyyli)syklopropyyylimetyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-
 20 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tyyli)amidia ja 113 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbo-
 nyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri
 I; esimerkki 74h) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-but-
 oksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-
 25 metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
 karbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihap-
 po(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,57$) ja 5(S)-tert.-butoksi-
 karbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metok-
 sikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikar-
 30 bonyyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo-
 (N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,51$) kautta puhtaana stereo-
 isomeerina: $R_f(S) = 0,20$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 503$.

Esimerkki 122: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi

5

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-[1-(karboksimeytyyli)syklopropyyli]-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinista (stereoisomeeri II; esimerkki 74h) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,60$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,50$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,19$; $R_t(IV) = 35,1$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 503$.

25 Esimerkki 123: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 136 mg:sta 3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-

8-[3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,44$)
 ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-
 7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-tetrahyd-
 5 rokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin
 ($R_f(L) = 0,28$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) =$
 $0,32$; $R_f(IV) = 37,4/38,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 506$.

Käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi
 10 seuraavalla tavalla:
 Liuokseen, jossa on 0,5 g 3-hydroksikinoliinia 10 ml:ssa
 tetrahydrofuraania, lisätään samalla jäällä jäähdyttäen
 0,75 g kaliumhydridisuspensiota (20%:inen öljyssä) ja se-
 koitetaan 1 tunti. Sen jälkeen lisätään 1,25 ml (2-bromi-
 15 metyyli)metyylieetteriä liuotettuna 10 ml:aan dimetyyli-
 formamidia, seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan
 ja lopuksi sekoitetaan 1 tunti 60 °C:ssa. Tavanomaisen
 jatkotyöskentelyn jälkeen saatu 3-(metoksietoksi)kinoliini
 puhdistetaan FC:llä 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos
 20 B): $R_f(\text{metyleenikloridin, metanolin ja kons.ammoniakin}$
 $97:3:0,5\text{-seos}) = 0,31$.

1,0 g mainittua kinoliinijohdannaista 10 ml:ssa etanolia
 hydrataan 0,1 g:n palladium/hiili-katalyyttiä (10 % Pd:
 25 tä) läsnäollessa 50 °C:ssa 4 tuntia. FC:llä 50 g:lla pii-
 happogeeliä eluointiaineena metyleenikloridin ja metano-
 lin 100:1-seos saadaan 3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-
 tetrahydrokinoliini: $R_f(\text{metyleenikloridin, metanolin ja}$
 $\text{kons.ammoniakin } 97:3:0,5\text{-seos}) = 0,49$; MS: $M^+ = 207$.

30 Esimerkki 124: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

35 Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-

- temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksoatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 126 mg:sta 3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,83$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,57$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,33$; $R_f(IV) = 42,2/42,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.
- 15 Käytetty 3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini saadaan esimerkissä 123 kuvatun menetelmän mukaisesti 3-propyylioksikinoliinin ($R_f(A) = 0,58$; MS: $(M+H)^+ = 187$) kautta: $R_f(\text{metyleenikloridi}) = 0,35$; MS: $M^+ = 191$.
- 20 Esimerkki 125: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi
- 25 Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksoatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 85 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,67$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-
- 30
- 35

amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-
[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahyd-
rokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin
($R_f(P) = 0,59$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) =$
5 0,23; $R_t(IV) = 38,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

Esimerkki 126: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyylioksi-1,2,3,4-tetrahydroki-
nolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

10

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste dia-
stereomeeriseoksena lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-
butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyy-
15 lioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-
metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 127 mg:sta

3(R,S)-metoksimetyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia
(40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliami-
no-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksime-
20 tyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
taanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,30$) ja 5(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
8-[3(R,S)-metoksimetyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) =$
25 0,29; FAB-MS: $(M+H)^+ = 592$) kautta, saattamalla reagoimaan
6 ml:ssa 50%:ista trifluorietikkahappoa metyleeniklori-
dissa 0 °C:ssa 15 minuutin ajan: $R_f(S) = 0,36$; $R_t(IV) =$
38,0/38,4 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 492$.

30 Käytetty 3(R,S)-metoksimetyylioksi-1,2,3,4-tetrahydro-
kinoliini saadaan esimerkissä 123 kuvatun menetelmän mu-
kaisesti lähtemällä 0,7 g:sta 3-hydroksikinoliinia ja
1,09 ml:sta metoksimetyylikloridia 3-(metoksimetyyliok-
35 si)kinoliinin ($R_f(A) = 0,46$) kautta: $R_f(P) = 0,84$; MS: M^+
= 193.

Esimerkki 127: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tet-
rahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
amidi

5

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksa-

10 atsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 178 mg:sta 3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-

15 2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) = 0,51$) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-

[3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin

20 ($R_f(P) = 0,37$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,13$; $R_f(V) = 16,6/17,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 515$.

3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini saadaan valkoisena kinteänä aineena, kun 1,0 g

25 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saatetaan reagoimaan seoksessa, jossa on 11 ml tolueenia ja 3,2 ml 10%:ista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta, 0,65 ml:n kanssa syklopropanikarboksyylihappokloridia esimerkin 109b) mukaisesti: $R_f(P) = 0,61$; MS: $M^+ = 216$.

30

Esimerkki 128: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,-
3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-
butyyli)amidi

5

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille
 kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 temällä 64 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-but-
 oksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
 10 [3(R,S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydroki-
 nolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia
 (diastereomeeri I) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-
 4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-
 allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
 15 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) =$
 $0,50$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,25$;
 $R_t(IV) = 39,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 531$.

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

20

a) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-
amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

25

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan lähtemällä 100 mg:sta
 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dime-
 tyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5-(S)-
 yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 127
 30 mg:sta 3(R,S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetra-
 hydrokinoliinia ja erottamalla 3(R)- ja 3(S)-stereoiso-
 meerit FC:llä 25 g:lla pihappogeeliä (ajoliuos C). Saa-
 daan otsikossa mainittu yhdiste (diastereomeeri I) $R_f(A) =$
 $0,46$ sekä diastereomeeri II: $R_f(A) = 0,34$.

35

b) 3(R,S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

valmistetaan esimerkissä 109b) kuvatulla tavalla 1,0 g:sta 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 0,75 ml:sta allyyliklooriformiaattia: $R_f(P) = 0,81$; MS: $M^+ = 232$.

Esimerkki 129: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 45 mg:sta (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia (diastereomeeri II; esimerkki 128a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,53$) kautta puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,22$; $R_t(IV) = 39,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 531$.

Esimerkki 130: 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-1-(N-butyyli)amidi-7-(N-fenyyli-N-fenetyyli)amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 130 mg:sta N-fenetyylaniliinia (30,4N-isopropylideeni)-4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-7-

(butyyli)amidi-7-(N-fenyyli-N-fenetyyli)amidin ($R_f(K) = 0,40$) ja 4(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksyylihappo-7-(N-butyyl)amidi-7-(N-fenyyli-N-fenetyyli)amidin ($R_f(L) = 0,43$)
 5 kautta: $R_f(S) = 0,20$; $R_t(V) = 29,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 496$.

Esimerkki 131: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetra-
 10 hydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
amidi

Esimerkeissä 92, 52a ja 52b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatulla tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste läh-
 15 temällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)-amidia ja 136 mg:sta 3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-
 20 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(K) = 0,23$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
 25 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,26$) kautta diastereomeeriseoksena: $R_f(S) = 0,27$; $R_t(V) = 13,0/13,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 505$.

30 Käytetty amiini-komponentti saadaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa on 1,0 g 3-hydroksikinoliinia 8 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,98 ml metyyli-isosyanaattia ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 5 tun-
 35 tia. Puhdistamalla kromatografisesti 50 g:lla piihappo-

geeliä (ajoliuos J) saadaan 3-(metyyliaminokarbonyylioksi)kinoliini kiinteänä aineena: $R_f(L) = 0,26$.

1,17 g mainittua karbamaattia liuotettuna 30 ml:aan etanolia, hydrataan 0,24 g:n palladium/hiili-katalyyttinä (10 % Pd:tä) läsnäollessa 40 °C:ssa 17 tuntia. Puhdistamalla kromatografisesti piihappogeelillä (ajoliuos C ja I) saadaan 3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini kiinteänä aineena: $R_f(P) = 0,72$; MS: $M^+ = 206$.

Esimerkki 132: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Lähtemällä 500 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 314 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (esimerkin la) mukainen; $R_f(A) = 0,25$; $R_t(VI) = 34,4$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(X) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 608$) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla puhtaana diastereomeerina: $R_f(V) = 0,38$; $R_t(VI) = 22,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 508$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 2,5 g enantiomeeripuhdasta N-bentsyylioksikarbonyyli-[2(R)- tai 2(S)-hydroksimetyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia ($[\alpha]_D = +28,8$ (c=1, CHCl₃:ssa), joka saadaan erottamalla rasemaatti (esimerkki 87c)

5 pylväskromatografisesti kiraalisella OD:lla (heksaani/isopropanoli, 80:20), 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisää-
tään tipoitain argonatmosfäärissä 4,4 ml di-isopropyyli-
etyyliamiinia ja sen jälkeen 1,8 ml kloorimetyylimetyyli-
eetteriä. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen läm-
10 pötilassa, jonka jälkeen se haihdutetaan. Raakatuote puh-
distetaan FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D) ja
saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli-[2(R)- tai 2(S)-metok-
simetoksimetyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini:
 $R_f(A) = 0,56$. Jatkoreaktio esimerkin 1r) mukaisesti tuot-
15 taa 2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-
1,4-bentsoksatsiinin: $R_f(A) = 0,35$; $R_t(I) = 13,8$ min; $[\alpha]_D$
= +31,7 (c=1,0 CHCl₃:ssa).

Esimerkki 133: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
20 tyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetyylioksime-
tyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
po(N-butyyl)amidi

Lähtemällä 500 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-
25 (3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oks-
atsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl-
li)amidia ja 314 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksime-
tyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia saadaan (40,5N-
isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-
30 hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksime-
toksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikar-
bonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (esimerkin 1a)
mukainen; $R_f(A) = 0,25$; $R_t(VI) = 35,3$ min) ja 5(S)-tert.-
butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-
35 8-[2(R,S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin

($R_f(X) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 608$) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla puhtaana diastereomeerina: $R_f(V) = 0,39$; $R_t(VI) = 23,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 508$.

- 5 Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:
 Liuokseen, jossa on 2,5 g N-bentsyylioksikarbonyyli-
 [2(R)- tai 2(S)-hydroksimetyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-
 bentsoksatsiinia (esimerkki 87c), ($[\alpha]_D = -28,8$ (c=1,
 10 $CHCl_3$:ssa), 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoit-
 tain argonatmosfäärissä 4,4 ml di-isopropylietyyliami-
 nia ja sen jälkeen 1,8 ml kloorimetyylimetyylieetteriä.
 Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa,
 jonka jälkeen se haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan
 15 FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos D) ja saadaan
 N-bentsyylioksikarbonyyli-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksi-
 metyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini (2,5 g): $R_f(A)$
 $= 0,56$. Jatkoreaktio esimerkin 1r) mukaisesti tuottaa
 2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-
 20 bentsoksatsiinin: $R_f(A) = 0,35$; $R_t(I) = 13,8$ min; $[\alpha]_D =$
 $-32,8$ (c=1,0 $CHCl_3$:ssa).

Esimerkki 134: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-(metyyliaminokarbonyyli)indolin-1-yyli-
 25 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

- Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheil-
 le kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yh-
 diste lähtemällä 150 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-
 30 4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-
 1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-
 butyyl)amidia ja 87 mg:sta indoliini-3(R,S)-karboksyyli-
 happo(N-metyyli)amidia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-
 tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-
 35 trimetyyli-8-[3(R,S)-(metyyliaminokarbonyyli)indolin-1-
 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(P) =$

0,58) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(metyyliaminokarbonyyli)-
indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin
($R_f(P) = 0,44$) kautta: $R_f(S) = 0,07$; $R_t(VI) = 31,4/31,8$
5 min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 475$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
esimerkiksi seuraavalla tavalla:

10 a) Indoliini-3(R,S)-karboksyylihappo(N-metyyli)amidi

Liuokseen, jossa on 216 mg 1-(tert.-butoksikarbonyyli)in-
doliini-3(R,S)-karboksyylihappo(N-metyyli)amidia 1 ml:ssa
metyleenikloridia, lisätään 0 °C:ssa samalla sekoittaen 3
15 ml trifluorietikkahapon 25%:ista liuosta metyleeniklori-
dissa. 90 minuutin kuluttua seoksen annetaan lämmetä huo-
neen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan edelleen 2 tuntia.
Haihduttamalla seos ja puhdistamalla raakatuote 50 g:lla
piihappogeeliä (ajoliuos K) saadaan otsikossa mainittu
20 yhdiste: $R_f(P) = 0,52$.

b) 1-(tert.-butoksikarbonyyli)indoliini-3(R,S)-karboksyy-
lihappo(N-metyyli)amidi

25 Liuokseen, jossa on 0,59 g 1-(tert.-butoksikarbonyyli)in-
doliini-3(R,S)-karboksyylihappoa metyleenikloridissa, li-
sätään 0 °C:ssa 0,35 ml 1-kloori-N,N,2-trimetyylipropo-
nyyliamiinia. 30 minuutin kuluttua lisätään 0,93 ml tri-
etyyliamiinia, 0,23 g metyyliamiinihydrokloridia ja 4-
30 DMAP:tä katalyyttinä ja seosta sekoitetaan huoneen lämpö-
tilassa 3 tuntia. Lopuksi reaktioseos kromatografoidaan
suoraan 80 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J). Saadaan
otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,65$.

c) 1-(tert.-butoksykarbonyyli)indoliini-3(R,S)-karboksyylihappo

Seosta, jossa on 0,7 g 1-(tert.-butoksykarbonyyli)indoliini-3(R,S)-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 97d) 18 ml:ssa metanolin ja veden (1:1)-seosta ja 2,9 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta, sekoitetaan 3 tuntia 50 °C:ssa. Metanoli poistetaan tyhjössä, jonka jälkeen vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 2 ja se uutetaan etyyliasetaatilla. Työskentelemällä tavanomaiseen tapaan saadaan otsikossa mainittu yhdiste valkoisena kiinteänä aineena: R_f (heksaani-etyyliasetaatti-jääetikka, 75:25:1) = 0,23.

15 Esimerkki 135: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 115 mg:sta 3(R,S)-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(K) = 0,07$) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(N) = 0,23$) kautta: $R_f(S) = 0,05$; $R_t(V) = 10,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 475$.

35 Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Liuosta, jossa on 0,50 g 3(R,S)-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia ja 0,62 g muurahaishappo-4-nitrofenyyliesteriä 10 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutetaan. Kromatografoimalla 65 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J) saadaan valkoinen kiinteä aine: $R_f(P) = 0,57$.

Esimerkki 136: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi) ja 134 mg:sta 3(R,S)-etyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin ($R_f(K) = 0,23$) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi)amidin ($R_f(N) = 0,22$) kautta: $R_f(S) = 0,17$; $R_t(V) = 14,1/14,4$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 503$.

Esimerkki 137: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

Lähtemällä 230 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyylimidi) ja 284 mg:sta 3(R,S)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksi-

karbonyyliamino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen; ($R_f(A) = 0,44$) ja 5(*S*)-tert.-butoksikarbonyyli-
 5 amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidin ($R_f(X) = 0,47$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 602$) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,33$; $R_t(VI) = 30,1$ min; FAB-MS:
 10 $(M+H)^+ = 502$.

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

15 a) 3(*R,S*)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1r) kuvatulla tavalla lähtemällä 1,33 g:sta *N*-bentsyylioksikarbonyyli-[3(*R,S*)-penten-1-yyli]-1,2,3,4-tetrahydro-
 20 kinoliinia: $R_f(A) = 0,68$.

b) *N*-bentsyylioksikarbonyyli-[3(*R,S*)-penten-1-yyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

25 Suspensioon, jossa on 3,0 g *n*-butyyli-trifenyylifosfoniumbromidia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 2,0 g natrium-bis-(trimetyylisilyyli)amidia ja sekoitetaan 30 minuuttia 35 °C:ssa. Sen jälkeen lisätään tipoittein liuos, jossa on 1,48 g *N*-bentsyylioksikarbonyyli-3(*R,S*)-
 30 formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan 2 tuntia 25 °C:ssa. Raakatuote puhdistetaan FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos F): $R_f(D) = 0,50$; MS(EI): $M^+ = 335$.

c) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste saadaan Swern-hapetuksella
 5 esimerkin 1g) mukaisesti lähtemällä 7,0 g:sta N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_f(A) = 0,42$.

10 d) N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

14,0 g N-bentsyylioksikarbonyyli-3(R,S)-karboksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia sekoitetaan 400 ml:ssa tetrahydrofuraania yhdessä 9,0 ml:n kanssa 10 M boraani-dimetyylisulfidi-kompleksia 16 tuntia 25 °C:ssa. Reaktioseos laimennetaan useita kertoja metanolilla ja haihdutetaan. Raakatuote kiteytetään uudestaan etikkaesteri/heksaanista:
 15 sul.p. 62-64 °C; $R_f(X) = 0,50$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 298$.
 Analyysi kaavalle $C_{18}H_{19}NO_3$
 20 laskettu: C 72,71 % H 6,44 % N 4,71 %
 saatu : C 72,84 % H 6,35 % N 4,75 %.

25 Esimerkki 138: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

Lähtemällä 230 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksaatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 287 mg:sta 3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin (esimerkin
 30 1a) mukainen; ($R_f(A) = 0,17$; $R_f(VI) = 35,8$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-

trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(V) = 0,81$; $R_t(VI) = 31,0$ min) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,44$;
 5 $R_t(VI) = 23,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 490$.

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

10 a) 3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1r) kuvatulla tavalla lähtemällä 2,3 g:sta N-bentsyylioksi-
 15 karbonyyli-3(R,S)-(1-metoksieten-2-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_f(A) = 0,40$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 192$.

b) N-bentsyylioksi-karbonyyli-3(R,S)-(1-metoksieten-2-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

20 Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 137b) kuvatulla tavalla lähtemällä 4,8 g:sta N-bentsyylioksi-karbonyyli-3(R,S)-formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, 7,2 g:sta metoksimetyylitrifenyylifosfoniumkloridia ja 5,4 g:sta natrium-bis-(trimetyylisilyyli)amidia: $R_f(A) =$
 25 0,67.

Esimerkki 139: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 30 (N-butyli)amidi

Lähtemällä 80 mg:sta 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidia (esimerkki 86) saadaan otsikossa
 35 mainittu yhdiste esimerkissä 47 kuvatun menetelmän ja

FC:lla 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti J:stä K:hon) suoritettun kromatografoinnin jälkeen: $R_f(P) = 0,46$; $R_t(VI) = 36,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

5 Esimerkki 140: 5(S)-asetamido-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-(N-butyyl)amidi

10 Seosta, jossa on 80 mg 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia (esimerkki 86) ja 13,9 µl asetanhydridiä 2 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitetaan yön yli
15 huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen kromatografoidaan suoraan 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti J:stä L:ään). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste amorfisena kiinteänä aineena: $R_f(P) = 0,42$; $R_t(VI) = 37,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 547$.

20

Esimerkki 141: 5(S)-amino-2(R)-etyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-(N-butyyl)amidi

25

Lähtemällä 82 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-etyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 91 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyli-amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II; esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamin-2(R)-etyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,24$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 659$)
35 ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-etyyli-4(S)-

hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,23$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 619$) kautta esimerkin 92 mukaisesti otsikossa mainittu
 5 yhdiste puhtaana diastereomeerina: $R_f(P) = 0,23$; $R_f(IV) = 38,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 10 a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-etyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

Lähtemällä 200 mg:sta 3(R)-etyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-
 15 1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania 2(R)-etyyli-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyylinonaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(A) = 0,28$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 507$) kautta saadaan 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-
 20 4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-etyylipropionihappo(N-butyyl)amidi ($R_f(B) = 0,46$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 547$) ja
 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-hydroksibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-
 25 2(R)-etyylipropionihappo(N-butyyl)amidi ($R_f(A) = 0,24$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 457$) esimerkkeissä 74a), 74b) ja 74c) kuvatulla tavalla puhtaana diastereomeerina: $R_f(P) = 0,58$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 471$.

- 30 b) 3(R)-etyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraani

Liuos, jossa on 496 mg 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-
 35 butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania (esimerkki 74e) ja 0,44 ml heksametyyli-

fosforihappotriamidia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonatmosfäärissä -78 °C:ssa liuokseen, jossa on 2,48 mmoolia litiumdi-isopropyyliamidia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan 30 minuuttia. Sen jälkeen
 5 lisätään tipoittain 0,10 ml etyylijodidia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan 8,5 tuntia -78 °C:ssa, jonka jälkeen reaktio sammutetaan lisäämällä 0,45 ml propionihappoa ja työskentelyä jatketaan esimerkin 74d) mukaisesti. Puhdistamalla piihappogeelillä (ajoliuos D) saadaan
 10 otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,28$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 434$.

Esimerkki 142: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R)-(2-metyyli)propyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 85 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-
 20 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-(2-metyyli)propyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 687$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-(2-metyyli)propyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)-
 25 tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,21$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 647$) kautta esimerkissä 92 kuvattulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerinä: $R_f(P) = 0,17$ $R_t(IV) = 37,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 547$.
 30
 35

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-butyli)-amidi

Lähtemällä 207 mg:sta 3(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania saadaan 2(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyylinonaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(A) = 0,38$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$) kautta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-propionihappo(N-butyli)amidi ($R_f(B) = 0,48$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 573$) ja 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-hydroksibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli)-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-butyli)amidi ($R_f(A) = 0,35$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 485$) esimerkeissä 74a), 74b ja 74c) kuvatulla tavalla puhtaana diastereomeerina: $R_f(P) = 0,65$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 499$.

b) 3(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraani

Liuos, jossa on 480 mg 5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään argonatmosfäärissä -78 °C:ssa seokseen, jossa on 2,4 ml 1 M litium-bis-(trimetyylisilyyli)amidiliuosta ja 10 ml tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan 30 minuuttia. Sen jälkeen lisätään tiipoittain 0,13 ml 3-bromi-2-metyylipropenia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitetaan 6 tuntia -78 °C:ssa, jonka jälkeen reaktio sammutetaan lisäämällä

0,44 ml propionihappoa ja jatkotyöskentely suoritetaan esimerkin 74d) mukaisesti. Puhdistamalla piihappogeelillä (ajoliuos D) saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,34$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 460$.

5

Esimerkki 143: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R)-(2-metyyli)propyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

10

Lähtemällä 57 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 64 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metok-

15

sikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-(2-metyyli)propyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-

20

karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,25$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 645$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-(2-metyyli)propyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-amidin ($R_f(L) = 0,12$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 605$) kautta esimerkissä 92 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerinä: $R_f(P) = 0,07$ $R_t(IV) = 42,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 505$.

30

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 5 Lähtemällä 156 mg:sta 2(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyllinonaanihappo(N-metyyli)amidia ($R_f(L) = 0,33$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 491$) saadaan 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-propionihappo(N-metyyli)amidin ($R_f(L) = 0,48$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 531$) ja 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(2,2-dimetyyli-4-hydroksibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-(2-metyyli)propyylipropionihappo(N-metyyli)amidin ($R_f(P) = 0,48$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 443$) kautta esimerkeissä 74a) ja 74b) kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerina: $R_f(P) = 0,59$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 457$.

- 20 b) 2(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyllinonaanihappo(N-metyyli)amidi

- 10 ml metyyliamiinia johdetaan liuokseen, jossa on 194 mg
25 3(R)-[(2-metyyli)propen-3-yyli]-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyli]-2-oksotetrahydrofuraania (esimerkki 142b) 4 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa, ja kondensoidaan. Liuosta sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä
30 (ajoliuos L): $R_f(L) = 0,33$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 491$.

Esimerkki 144: 5(S)-amino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5

Lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 84 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II,
 10 esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaani-
 15 happo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,35$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 679$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(L) = 0,24$; FAB-MS:
 20 $(M+H)^+ = 639$) kautta esimerkissä 92 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerinä: $R_f(P) = 0,15$ $R_t(IV) = 37,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 539$.

Lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

25

a) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihappo(N-butyyli)amidi

30

Lähtemällä 505 mg:sta 2(R)-bentsyyli-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyylinonaanihappo(N-metyyli)amidia saadaan 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-bentsyylioksi-2,2-dimetyylibutylioksi-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-
 35 bentsyylipropionihappo(N-metyyli)amidin ($R_f(A) = 0,43$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 567$) ja 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-

4(S)-(2,2-dimetyyli-4-hydroksibutyrylioksi-2,2-dimetyyli-
1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-bentsyylipropionihap-
po(N-metyyli)amidin ($R_f(B) = 0,14$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 477$)
kautta esimerkeissä 74a), 74b) ja 74c) kuvatulla tavalla
5 otsikossa mainittu yhdiste puhtaana diastereomeerina:
 $R_f(L) = 0,17$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 491$.

b) 2(R)-bentsyyli-9-bentsyylioksi-5(S)-tert.-butoksi-
karnyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-
10 onaaniihappo(N-
metyyli)amidi

8 ml metyyliamiinia johdetaan liuokseen, jossa on 476 mg
3(R)-bentsyyli-5(S)-[5-bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksi-
karbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydro-
15 furaania (esimerkki 74d) 4 ml:ssa tetrahydrofuraania 0
°C:ssa, ja kondensoidaan. Liuosta sekoitetaan 30 tuntia
huoneen lämpötilassa, haihdutetaan ja jäännös saatetaan
ilman kromatografointia reagoimaan edelleen: $R_f(L) = 0,48$;
FAB-MS: $(M+H)^+ = 527$.

20 Esimerkki 145: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-
7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-
3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaa-
niihappo(N-butyli)amidi

25 Esimerkeissä 20, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheil-
le kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yh-
diste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksi-
karbonyyli-
4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-
30 1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyyli-
propionihap-
po(N-butyli)amidia ja 195 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metoksi-
metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esi-
merkki 132) (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksi-
karbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dime-
35 tyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihyd-
ro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaaniihappo(N-

butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,36$; $R_t(VI) = 38,4$ min) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(X) = 0,53$; $R_t(VI) = 32,1$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 636$) kautta puhtaana diastereomeerina: $R_f(V) = 0,33$; $R_t(VI) = 26,2$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 536$.

10 Esimerkki 146: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksipropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

Lähtemällä 200 mg:sta 3-[N-tert.-butoksykarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyyli)amidia ja 90 mg:sta 3(R,S)-metoksipropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksipropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen; $R_f(X) = 0,57$; $R_t(VI) = 34,3$ min) ja 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksipropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(X) = 0,37$; $R_t(VI) = 30,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 604$) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,42$; $R_t(VI) = 23,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 504$.

30

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3(R,S)-metoksiopropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1r) kuvatulla tavalla lähtemällä 0,32 g:sta N-bentsyylioksi-

5 karbonyyli-3(R,S)-(1-metoksioprop-1-en-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia: $R_f(A) = 0,50$.

b) N-bentsyylioksi-karbonyyli-3(R,S)-(1-metoksioprop-1-en-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

10

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan kuten esimerkissä 137b) kuvataan lähtemällä 1,50 g:sta N-bentsyylioksi-karbonyyli-3(R,S)-formyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, 3,1 g:sta metoksietyylitri-fenyyli-fosfoniumbromidia ja 2,0

15 g:sta natrium-bis(trimetyylisilyyli)amidia: $R_f(A) = 0,55$.

Esimerkki 147: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bents[6,7-b]atsepin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-(N-butyli)amidi

20

Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-

25 1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-butyli)amidia ja 120 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bents[6,7-b]atsepiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamin-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bents[6,7-b]atsepin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(P) = 0,58$) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-

30 2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyliamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-bents[6,7-b]atsepin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(P) = 0,39$; FAB-MS:

35

(M+H)⁺ = 619) kautta: R_f(S) = 0,14; R_f(VI) = 37,6 min;
FAB-MS: (M+H)⁺ = 519.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
5 esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa on 0,40g 3(R,S)-amino-2,3,4,5-tetra-
hydro-1H-bents[6,7-b]atsepiinia 6 ml:ssa tolueenia, lisä-
tään ensin 1,1 ml 10%:ista vesipitoista natriumhydroksi-
10 diliuosta ja sen jälkeen tipoittain liuos, jossa 200 µl
kloorimuuraishaishappometyyliesteriä 1,5 ml:ssa tolueenia
samalla voimakkaasti sekoittaen. 15 minuutin kuluttua
orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla
ja haihdutetaan. Kromatografoimalla 50 g:lla piihappogee-
15 liä (ajoliuos I) saadaan valkoinen kiinteä aine: R_f(L) =
0,67; R_f(metyleenikloridi) = 0,19.

Esimerkki 148: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-metyyli)amino-
20 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
(N-butyyli)amidi

Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheil-
le kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yh-
25 diste lähtemällä 84 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-
4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-
1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-
butyyli)amidia ja 95 mg:sta 3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-
metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (40,5N-isopro-
30 pylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hyd-
roksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-
metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyy-
li]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (R_f(P) = 0,61) ja 5(S)-
tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-tri-
35 metyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-metyyli)amino-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihap-

po(N-butyyli)amidin ($R_f(P) = 0,46$) kautta: $R_f(S) = 0,14$;
 $R_t(V) = 19,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 519$.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 5 esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

10 Esimerkissä 134a) kuvatulla tavalla saatetaan 110 mg 1-(tert.-butoksikarbonyyli)-3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia reagoimaan ja raakatuote puhdistetaan 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J): $R_f(L) = 0,66$; MS(EI): $M^+ = 220$.

15

b) 1-(tert.-butoksikarbonyyli)-3(R,S)-metoksikarbonyyli-(N-metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Seokseen, jossa on 0,30 g 1-(tert.-butoksikarbonyyli)-
 20 3(R,S)-(metoksikarbonyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia liuotettuna 10 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 0 °C:ssa 44 mg natriumhydridiä (80%:inen dispersio öljyssä) samalla sekoittaen. 30 minuutin kuluttua lisätään 120 µl metyylijodidia ja seosta sekoitetaan 4 tuntia huoneen
 25 lämpötilassa. Haihdutetaan varovasti, jonka jälkeen kromatografoidaan suoraan 50 g:lla piihappogeeliä eluointiaineena metyleenikloridin ja dietyylieetterin 20:1-seos. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{metyleenikloridi/dietyylieetteri}, 10:1) = 0,57$.

30

c) 1-(tert.-butoksikarbonyyli)-3(R,S)-(metoksikarbonyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Seokseen, jossa on 1,0 g 3(R,S)-(metoksikarbonyyli)amino-
 35 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia liuotettuna 7 ml:aan dioksaania ja 3,5 ml:aan vettä, lisätään 0 °C:ssa 1,38 g di-

tert.-butyylikarbonaattia. Sekoitetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisätään taas 1,4 g di-tert.-butyylikarbonaattia. Sen jälkeen, kun reaktio on päättynyt (kaikkiaan 48 tuntia) seos haihdutetaan dioksaanin poistamiseksi ja vesipitoinen faasi uutetaan metyleenikloridilla. Raakatuote puhdistetaan 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuosgradientti F:stä A:han), saadaan takaisineristynyttä lähtöainetta ja otsikossa mainittua yhdistettä: $R_f(P) = 0,34$.

Esimerkki 149: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

5

Esimerkissä 47) kuvatun menetelmän mukaisesti lähtemällä 50 mg:sta 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaani-
 10 happo(N-butyylimidi) (esimerkki 145) ja puhdistamalla lopuksi FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos J) saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,45$; $R_t(VI) = 27,7$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 564$.

15 Esimerkki 150: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

20 Lähtemällä 80 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihappo(N-butyylimidi) ja 85 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri
 25 I, esimerkki 74h) saadaan esimerkissä 125 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste puhtaana stereoisomeerina: $R_f(S) = 0,18$; $R_t(IV) = 38,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 533$.

30 Esimerkki 151: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyylimidi

35 Lähtemällä 230 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-

tyyli)amidia ja 193 mg:sta 2(R,S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-
 5 2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen, $R_f(A) = 0,19$; $R_t(VI) = 36,6/36,9$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-
 10 bonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(X) = 0,36$; $R_t(VI) = 30,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 592$) kautta esimerkissä 1 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste diastereomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,32$; $R_t(VI) = 23,7/24,1$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 492$.

15

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

20 a) 2(R,S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1r) kuvatulla tavalla lähtemällä 1,45 g:sta N-bentsyylioksi-
 25 karbonyyli-2(R,S)-(1-metoksieten-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia ja puhdistetaan FC:llä 100 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos B): $R_f(A) = 0,30$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 194$.

30 b) N-bentsyylioksikarbonyyli-2(R,S)-(1-metoksieten-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 138b) kuvatulla menetelmällä lähtemällä 1,25 g:sta N-bentsyyli-
 35 oksikarbonyyli-2(R,S)-formyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esimerkki 107), 7,2 g:sta metoksimetyylitri-

fenyylifosfoniumkloridia ja 1,57 g:sta kalium-bis(trimetyylisilyyli)amidia: $R_f(A) = 0,49$ ja $0,54$.

5 Esimerkki 152: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

10 Esimerkeissä 20, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheille kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yhdiste lähtemällä 300 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(S)-isopropyylipropionihap-

15 po(N-butyyli)amidia ja 150 mg:sta 2(R)- tai 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin ($R_f(A) = 0,42$; $R_t(V) = 37,8$ min) ja 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidin

20 ($R_f(A) = 0,13$; $R_f(X) = 0,47$; $R_t(VI) = 33,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 620$) kautta puhtaana diastereomeerina: $R_f(V) = 0,34$; $R_t(VI) = 25,3$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 520$.

30 Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Rasemaatti 2(R,S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiini (esimerkki 151a) erotetaan preparatiivisella erotuksella kiraalisessa OD-pylvässä (5x50 cm, ajoliuos heksaani/isopropanoli, 975:25) puhtaiksi enantiomeereiksi

35 2(R)- ja 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinit; ensin eluoituu enantiomeeri, jonka $[\alpha]_D = +10,4$

(c=1,0 CHCl₃:ssa) ja toiseksi enantiomeeri, jonka $[\alpha]_D = -10,5$ (c=1,0 CHCl₃:ssa).

5 Esimerkki 153: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3-butylyli-2,3-dihydro-4(H)-kinatsolinon-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

Esimerkeissä 92, 20a) ja 20b) vastaaville reaktiovaiheil-
 le kuvatuilla menetelmillä saadaan otsikossa mainittu yh-
 10 diste lähtemällä 100 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-
 4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-
 1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-
 butylyli)amidia ja 134 mg:sta 3-butylyli-2,3-dihydro-4(H)-
 kinatsolinonia (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butok-
 15 sikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-
 butylyli-2,3-dihydro-4(H)-kinatsolinon-1-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butylyli)amidin ja 5(S)-tert.-butoksikar-
 bonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-
 butylyli-2,3-dihydro-4(H)-kinatsolinon-1-yylikarbonyyli]-
 20 oktaanihappo(N-butylyli)amidin ($R_f(N) = 0,19$; FAB-MS:
 ($M+H$)⁺ = 603) kautta: $R_f(O) = 0,27$; FAB-MS: ($M+H$)⁺ = 503.

Lähtöaineena käytetty amiini-komponentti valmistetaan
 menetelmillä, jotka kuvataan julkaisussa J.Med.Chem. 11
 25 (1968) 1136 tai Synthesis (1982) 266.

30 Esimerkki 154: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trime-
tyyli-8-[3(R,S)-(2-karbamoyyli)etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
kinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi

Lähtemällä 230 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-
 (3-karboksi-2,2-dimetyylipropyli)-2,2-dimetyyli-1,3-
 oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-metyylipropionihappo(N-bu-
 tylyli)amidia ja 205 mg:sta 3(R,S)-(2-karbamoyyli)etyyli-
 35 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saadaan (40,5N-isopropyli-
 deeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-

2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-karbamoyyli)etyyli-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihap-
po(N-butyli)amidin (esimerkin 1a) mukainen; $R_f(X) = 0,08$;
 $R_f(V) = 0,56$; $R_t(VI) = 30,8$ min) ja 5(S)-tert.-butoksi-
5 bonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
(2-karbamoyyli)etyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(P) = 0,32$;
 $R_t(VI) = 26,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 603$) kautta esimerkis-
sä 1 kuvatulla tavalla otsikossa mainittu yhdiste diaste-
10 reomeeriseoksena: $R_f(V) = 0,21$; $R_t(VI) = 20,3$ min; FAB-MS:
 $(M+H)^+ = 503$.

Amiini-komponentti valmistetaan esimerkiksi seuraavalla
tavalla:

15

a) 3(R,S)-(2-karbamoyyli)etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-
kinoliini

Otsikossa mainittu yhdiste valmistetaan esimerkissä 1r)
20 kuvatulla tavalla lähtemällä 825 mg:sta N-bentsyylioksi-
karbonyyli-3(R,S)-[(2-karbamoyyli)eten-1-yyli]-1,2,3,4-
tetrahydrokinoliinia ja puhdistetaan FC:llä 30 g:lla
piihappogeeliä (ajoliuos H): FAB-MS: $(M+H)^+ = 205$.

25 b) N-bentsyylioksidikarbonyyli-3(R,S)-[(2-karbamoyyli)eten-
1-yyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

1,48 g N-bentsyylioksidikarbonyyli-2(R,S)-formyyli-3,4-
dihydro-2H-1,4-bentsoksatsiinia (esimerkki 107) saatetaan
30 reagoimaan 2,15 ml:n kanssa trimetyylisilyyldietyylifos-
fonoasetattia ja 0,3 g:n kanssa natriumhydridiä (80%:
inen dispersio öljyssä), saadaan tavanomaisen työskente-
lyn jälkeen 1,7 g N-bentsyylioksidikarbonyyli-3(R,S)-[(2-
karboksi)eten-1-yyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia. Tästä
35 saadaan esimerkin 1a) mukaisesti otsikossa mainittu yh-
diste: $R_f(X) = 0,47$.

Esimerkki 155: 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

5

Lähtemällä 35 mg:sta 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia (esimerkki 125) saadaan esimerkissä 47 kuvatulla menetelmällä ja puhdistamalla FC:llä 10 g:lla piihappogeeliä (ajoliuos K) otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(O) = 0,52$; $R_t(IV) = 40,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 561$.

15 Esimerkki 156: 5(S)-amino-2(R)-but-2-enyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi

20 54 mg 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-but-2-enyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia liuotetaan 1 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisätään 0 °C:ssa argonatmosfäärissä 0,16 ml trifluorietikkahappoa. 2,5 tunnin kuluttua 0 °C:ssa ja 2 tunnin kuluttu huoneen lämpötilassa reaktioseos käsitellään edelleen esimerkissä 45 kuvatulla tavalla ja puhdistetaan (ajoliuos P): $R_f(P) = 0,29$; $R_t(IV) = 39,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 545$.

30

Lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-but-2-enyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi

5

Lähtemällä 87 mg:sta 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyyl)amidia ja 91 mg:sta 3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (stereoisomeeri II, esimerkki 74h) saadaan (40,5N-isopropylideeni)-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-2(R)-but-2-enyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin ($R_f(L) = 0,20$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 685$) kautta esimerkin 92 mukaisesti otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,42$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 645$.

15

b) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(3-karboksi-2,2-dimetyylipropyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyyl)amidi

20

Liuos, jossa on 809 mg pyridiniumdikromaattia 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään argonatmosfäärissä huoneen lämpötilassa kanyylin kautta tipoitain liuokseen, jossa on 290 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyyl)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyyl)amidia 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. 23 tunnin kuluttua lisätään edelleen 238 mg pyridiniumdikromaattia. Yhteensä 29 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan veteen, uutetaan dietyylieetterillä (3x), kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan. Puhdistamalla pihappogeelillä (ajoliuos P) saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(P) = 0,48$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 497$.

30

35

c) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-hydroksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyli)amidi

- 5 474 mg 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tert.-butyylidifenyyilisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyli)amidia liuotetaan 5 ml:aan tetrahydrofuraania ja siihen lisätään huoneen lämpötilassa argonat-
- 10 mosfäärissä 1,2 ml 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta tetrahydrofuraanissa. 4 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan dietyylieetterillä, pestään vedellä ja suolaliuoksella, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan. Puhdistamalla pihappogeelillä (ajoliuos A) saadaan otsikossa
- 15 mainittu yhdiste: $R_f(\text{A}) = 0,40$; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 483$.

- d) 3-[N-tert.-butoksikarbonyyli-4(S)-(4-tert.-butyylidifenyyilisilyylioksi-2,2-dimetyylibutyli)-2,2-dimetyyli-1,3-oksatsolidin-5(S)-yyli]-2(R)-but-2-enyylipropionihappo(N-butyli)amidi
- 20

- Lähtemällä 472 mg:sta 3(R)-but-2-enyyl-5(S)-[5-tert.-butyylidifenyyilisilyylioksi-1(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksotetrahydrofuraania
- 25 2(R)-but-2-enyyl-9-tert.-butyylidifenyyilisilyylioksi-5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyylinonaanihappo(N-butyli)amidin ($R_f(\text{A}) = 0,64$; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 681$) kautta esimerkin 74b) ja 74c) mukaisesti saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(\text{B}) = 0,71$; FAB-MS:
- 30 $(\text{M}+\text{H})^+ = 721$.

e) 3(R)-but-2-enyyli-5(S)-[5-tert.-butyylidifenyyylisilyylioksi-
lioksi-1(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-
2-oksoetrahydrofuraani

5 1,22 g:aan 5(S)-[5-tert.-butyylidifenyyylisilyylioksi-
1(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-
2-oksoetrahydrofuraania lisätään 4,6 ml 1 M litium-bis-
(trimetyylisilyyli)amidiliuosta tetrahydrofuraanissa ja
0,26 ml krottylibromidia (89%:ista, 5,7:1, E:Z) esimerkin
10 74d) mukaisesti. Jatkamalla työskentelyä 5 tunnin kulut-
tua puhdistamalla lopuksi FC:llä pihappogeelillä (ajo-
liuos C) saadaan C-3-yhtenäisesti (R)-konfiguraatiivinen
otsikossa mainittu yhdiste ei erotettavissa olevana
2E/2Z-isomeeriseoksena: $R_f(C) = 0,62$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 608$.

15

f) 5(S)-[5-tert.-butyylidifenyyylisilyylioksi-1(S)-tert.-
butoksykarbonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoet-
rahydrofuraani

20

1,37 g 5(S)-[bentsyylioksi-1(S)-tert.-butoksykarbonyyli-
amino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoetrahydrofuraania
hydrataan esimerkin 74a) mukaisesti ja puhdistetaan FC:
llä pihappogeelillä (ajoliuos B): $R_f(B) = 0,14$; FAB-MS:
25 $(M+H)^+ = 316$. 825 mg 5(S)-[hydroksi-1(S)-tert.-butoksykar-
bonyyliamino-3,3-dimetyylipentyyli]-2-oksoetrahydrofu-
raania liuotetaan 10 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia ja
lisätään huoneen lämpötilassa argonatmosfäärissä 0,75 ml
tert.-butyylidifenyyylisilyylikloridia ja 392 mg imidatso-
30 lia. 3 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan vedellä
uutetaan pentaanilla (2x), kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdu-
tetaan. Puhdistamalla pihappogeelillä (ajoliuos D) saa-
daan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(D) = 0,27$; FAB-MS:
 $(M+H)^+ = 554$.

35

Esimerkki 157: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yylietyyli)amidin dihydrokloridi

5

58 mg 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yylietyyli)amidia sekoitetaan 3 ml:ssa 4 N suolahappoa dioksaanissa 0 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan, lisätään uudestaan 2 ml 4 N suolahappoa dioksaanissa ja sekoitetaan 0 °C:ssa 3 tuntia. Lyofilisoimalla ja kuivaamalla suurtyhjössä saadaan otsikossa mainittu yhdiste: $R_f(S) = 0,15$; $R_t(VI) = 8,8$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 562$.

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yylietyyli)amidi

50 mg {1-[5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyyli-5(S)-(4(R)-metyyli-5-oksotetrahydrofuran-2(S)-yyli)-pentanoyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-3(R tai S)-yyli}-kارباميينيھاپپومەتھيوليەستەريە sekoitetaan N-(2-aminoetyyli)-morfoliinissa (1 ml) 80 °C:ssa yön yli. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan FC:llä piihappogee-lillä (dikloorimetaani/metanoli, 92,5:7,5). Saadaan otsikossa mainittu yhdiste kellertävänä öljynä; $R_f(P) = 0,30$; $R_t(VI) = 12,6$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 662$.

b) {1-[5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-3,3-dimetyyli-5(S)-(4(R)-metyyli-5-oksetetrahydrofuran-2(S)-yyli)-pentanoyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-3(R- tai S)-yyli}-karbamiinihappometyyliesteri

5

Liuokseen, jossa on 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidia (300 mg) 6 ml: ssa tolueeni/dikloorimetania (1:2), lisätään samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa kaikkiaan 142 mg p-tolueenisulfonihappohydraattia annoksittain 72 tunnin kuluessa. Valkoista suspensiota sekoitetaan edelleen 24 tuntia, lisätään pyridiiniä (20 µl) ja seos kromatografoidaan suoraan pihappogeelillä (30 g, ajoliuos J). Saadaan otosikossa mainittu yhdiste valkoisena kiinteänä aineena: $R_f(P) = 0,68$; FAB-MS: $(M+H)^+ = 532$.

10

15

Esimerkki 158: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-[2-(1-asetyyli)-piperidin-4-yyli)-etyyli]amidin hydrokloridi

20

55 mg 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-[2-(1-asetyylipiperidin-4-yyli)-etyyli]-amidia saatetaan reagoimaan esimerkissä 159 kuvatulla tavalla 2 ml:ssa 4 N suolahappoa dioksaanissa 0 °C:ssa. Lyofilisoidaan, jonka jälkeen jäännös käsitellään vedetömällä dietyylieetterillä, liuotin poistetaan ja tuote kuivataan suurtyhjössä. Saadaan otosikossa mainittu yhdiste kiinteänä aineena: $R_f(S) = 0,25$; $R_t(VI) = 10,5$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 602$.

25

30

35

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

a) 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-[2-(1-asetyyli-piperidin-4-yyli)-etyyli]amidi

5

Seosta, jossa on 50 mg {1-[5(S)-tert.-butoksikarbonyyli-amino-3,3-dimetyyli-5(S)-(4(R)-metyyli-5-oksotetrahydrofuran-2(S)-yyli)-pentanoyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-3(R tai S)-yyli}-karbamiinihappometyyliesteriä, 1-asetyyli-4-(2-aminoetyyli)-piperidiiniä (48 mg) ja 2-hydroksipyridiiniä (9 mg) 2 ml:ssa trietyyliamiinia, sekoitetaan 20 tuntia 80 °C:ssa inerttiatmosfäärissä. Reaktioseokseen lisätään jäähdyttämisen jälkeen 20 ml natriumvetysulfaattiliuosta ja se uutetaan dikloorimetaanilla (3x20 ml).

10

Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan FC:llä (30 g piihappogeeliä, dikloorimetaani/metanoli, 92,5:7,5), jonka jälkeen saadaan otsikossa mainittu yhdiste keller-tävänä öljynä: $R_f(P) = 0,50$; $R_t(VI) = 14,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 702$.

20

Esimerkki 159: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yyli-2-oksoetyyli)amidin hydrokloridi

25

51 mg 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yyli-2-oksoetyyli)amidia sekoitetaan 2 ml:ssa 4 N suolahappoa dioksaanissa 0 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos lyofilisoidaan suurtyhjössä ja kuivataan vakiopainoon huoneen lämpötilassa. Jäännös käsitellään 2 ml:lla vedetöntä dietyylieetteriä, liuotin poistetaan ja tuote kuivataan suurtyhjössä. Saadaan otsikossa mainittu yhdiste valkoisena kiinteänä aineena:

35

$R_f(S) = 0,44$; $R_f(P) = 0,56$; $R_t(VI) = 11,3$ min; FAB-MS:
 $(M+H)^+ = 576$.

Lähtöaine valmistetaan esimerkiksi seuraavalla tavalla:

5

a) 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-
 7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 N-(2-morfolin-4-yyli-2-oksoetyyli)amidi

10

50 mg {1-[5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-3,3-dimetyyli-5(S)-(4(R)-metyyli-5-oksotetrahydrofuran-2(S)-yyli)-pentanoyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-3(R tai S)-yyli}-
 karbamiinihappometyyliesteriä ja 41 mg 2-amino-1-morfolin-4-yylietanonia saatetaan reagoimaan 2-hydroksipyridiinin (9 mg) läsnäollessa esimerkissä 158a) kuvatulla tavalla ja lopuksi puhdistamalla FC:llä (30 g piihappogeeliä, dikloorimetaani/metanoli, 92,5:7,5) saadaan
 15 otsikossa mainittu yhdiste kellertävänä öljynä: $R_f(P) =$
 20 $0,39$; $R_t(VI) = 14,0$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 676$.

Esimerkki 160: 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-karbamoyyli-2-metyylipropyyli)amidin hydrokloridi

25

65 mg 5(S)-tert.-butoksykarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksykarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-
 30 oktaanihappo-N-(2-karbamoyyli-2-metyylipropyyli)amidia saatetaan reagoimaan esimerkissä 159 kuvatulla tavalla 2 ml:ssa 4 N suolahappoa dioksaanissa 0 °C:ssa. Lyofilisoidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jonka jälkeen saadaan otsikossa mainittu yhdiste valkoisena kiinteänä aineena:

35

$R_f(S) = 0,09$; $R_t(VI) = 9,87$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 548$.

Lähtöaineena käytetty 5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-karbamoyyli-2-metyylipropyli)amidi saadaan vaaleankeltaisena öljynä esimerkissä 158a) kuvatulla tavalla 50 mg:sta {1-[5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyyli-5(S)-(4(R)-metyyli-5-okso-tetrahydrofuran-2(S)-yyli)-pentanoyyli]-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-3(R tai S)-yyli}-karbamiinihappometyyliesteriä, 33 mg:sta 3-amino-2,2-dimetyylipropioniamidia ja 9 mg:sta 2-hydroksipyridiiniä trietyyliamiinissa (2 ml) ja puhdistamalla raakatuote FC:llä: $R_f(P) = 0,13$; $R_f(VI) = 13,9$ min; FAB-MS: $(M+H)^+ = 648$.

15 Esimerkki 161:

Tabletit, joista jokainen sisältää 50 mg aktiiviaiainetta, esimerkiksi 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidia tai sen suolaan, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (10 000 tablettia)

	Aktiiviaiaine	500,0 g
25	Laktoosi	500,0 g
	Perunatärkkelys	352,0 g
	Liivate	8,0 g
	Talkki	60,0 g
	Magnesiumstearaatti	10,0 g
30	Piidioksidi (korkeadisperssi)	20,0 g
	Etanoli	q.s.

Aktiiviaiaine sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n kanssa perunatärkkelystä, seos kostutetaan liivatteen etanoliliuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Kuivataan, jonka jälkeen sekoitetaan loput perunatärkkelyksestä, magnesium-

stearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa 145,0 mg ja sisältää 50,0 g aktiiviaiainetta ja jotka haluttaessa voidaan varustaa murtourilla annostuksen hienompijakoisuutta varten.

5

Esimerkki 162: Liivateliuos

Steriilisuodatettu vesipitoinen liuos, jossa on 20 % syklodekstriiniä jonkin edellä esitetyissä esimerkeissä mainitun kaavan I mukaisen yhdisteen, joka on aktiiviaiaine, esimerkiksi 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidin tai sen suolan, liuotinaineena, sekoitetaan steriilin liivateliuoksen kanssa, joka sisältää säilöntäaineena fenolia, samalla kuumentaen aseptisissä olosuhteissa siten, että 1,0 ml:lla liuosta on seuraava koostumus:

	Aktiiviaiaine	3,0 mg
20	Liivate	150,0 mg
	Fenoli	4,7 mg
	Liuotinaineena tisl.vesi,	
	jossa 20 % syklodekstriiniä	1,0 ml.

25 Esimerkki 163: Steriili kuiva-aine injektioon

Liuotetaan 5 mg jotain edellä esitetyissä esimerkeissä mainittua kaavan I mukaista yhdistettä, joka on aktiiviaiaine, esimerkiksi 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidia tai sen suolaa, 1 ml:aan vesipitoista liuosta, jossa on 20 mg mannitolia ja 20 % syklodekstriiniä liuotinaineena. Liuos steriilisuodatetaan ja täytetään aseptisissä olosuhteissa 2 ml:n ampulliin, syväjäädytetään ja lyofilisoidaan. Ennen käyttöä lyofilisaatti liuotetaan 1 ml:aan tislattua vettä tai 1 ml:aan fysiologista keittosuolali-

uosta. Liuos käytetään intramuskulaarisesti tai intravenoosisti. Tämä valmiste voidaan täyttää myös kaksiosaisiin ruiskuampulleihin.

5 Esimerkki 164: Nenäsuihke

Seokseen, jossa on 3,5 ml *Myglyol 812*:ta ja 0,08 g bentsyylialkoholia, suspensoidaan aktiivinaineena jonkin edellä esitetyissä esimerkeissä mainitun kaavan I mukaisen yhdisteen, esimerkiksi 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidin tai sen suolan, hienojakoista (<5,0 µm) jauhetta. Tämä suspensio täytetään säiliöön, jossa on annostusventtiili. Säiliö täytetään paineessa venttiilin kautta 5,0 g:lla Freon 12:sta. Freon liuotetaan *Myglyol*-bentsyyliakoholiseokseen ravistelemalla. Tämä suihkesäiliö sisältää noin 100 yksittäisannosta, jotka voidaan annostaa yksitellen.

20

Esimerkki 165: Lakkatabletit

10 000 tabletin, joista jokainen sisältää 100 mg aktiivinainetta, esimerkiksi 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidia tai sen suolaa, valmistamiseksi käytetään seuraavia aineosia:

30	Aktiivinaine	1000 g
	Maissitärkkelys	680 g
	Kolloidinen piihappo	200 g
	Magnesiumstearaatti	20 g
	Steariinihappo	50 g
35	Natriumkarboksimeetyylitärkkelys	250 g
	Vesi	q.s.

Seos, jossa on aktiivina aineena jokin edellä mainituissa
esimerkeissä mainittu kaavan I mukainen yhdiste, 50 g
maissitärkkelystä ja kolloidinen piihappogeeli, valmiste-
taan kosteaksi massaksi tärkkelysliisterillä, jossa on
5 250 g maissitärkkelystä ja 2,2 kg demineralisoitua vettä.
Tämä painetaan läpi seulasta, jonka silmäkoko on 3 mm, ja
kuivataan 45 °C:ssa 30 minuutin ajan pyörresintrauskuivu-
rissa. Kuivattu granulaatti painetaan läpi seulasta, jon-
ka silmäkoko on 1 mm, sekoitetaan etukäteen seulotun se-
10 oksen (seulan silmäkoko 1 mm) kanssa, jossa on 330 g
maissitärkkelystä, magnesiumsteraatti, steariinihappo ja
natriumkarboksimeetyylitärkkelys, ja puristetaan hiukan
kaareviksi tableteiksi.

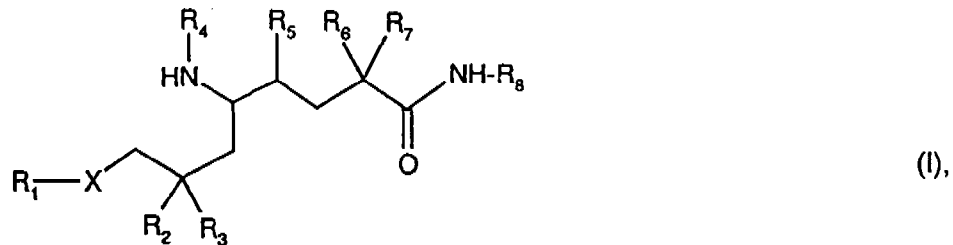
15 Esimerkki 166:

Esimerkeissä 161-165 kuvatuilla tavoilla voidaan valmis-
taa myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät jon-
kin esimerkkien 1-160 mukaisen yhdisteen.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava I

5



10 jossa

R_1 tarkoittaa aryyliaminoa, N-aryyli-N-(alempialkoksi-alempialkyyli)-aminoa, N-aryyli-N-aryyllialempialkyyliami-
noa tai rengastyyppiatomin välityksellä sitoutuvaa hete-
rosyklyyliä,

15 X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,

R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
ovat sitoutuneet, sykloalkylideenitähdettä,

20 R_4 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli tai alempial-
koksikarbonyyli,

R_5 tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyylioksia tai alempi-
alkoksikarbonyylioksia,

R_6 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
alempialkynyyliä, sykloalkyyliä, sykloalkyyllialempial-
25 kyyliä, aryyllialempialkyyliä tai heteroaryyllialempialkyy-
liä, jossa on 5-7 rengasatomia heteroaryyllirenkaassa, ja
 R_7 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai

R_6 ja R_7 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitou-
tuneet, tarkoittavat sykloalkylideenitähdettä, ja

30 R_8 tarkoittaa alifaattista, sykloalifaattis-alifaattista
tai heteroaryyllialifaattista tähdettä,
ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on

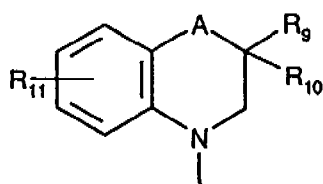
35 kaava I, jossa
joissa

- R_1 tarkoittaa aryyliaminoa, N-aryyli-N-(alempialkoksi-alempialkyyli)-aminoa, N-aryyli-N-aryyलिएmpialkyyliami-
noa tai rengastyyppiätomien välityksellä sitoutuvaa hete-
rosyklyyliä, jossa on 4-8 rengasatomia ja ei yhtään, yksi
5 tai kaksi kondensoitunutta aryyli-ja/tai sykloalkyyliä-
dettä, jolloin mainittu heterosyklyyli voi sisältää ren-
gastyyppiätomien, jonka välityksellä se sitoutuu, lisäksi
muuta rengasheteroatomia, jotka ovat happi, typpi, alem-
pialkyyliä, alempialkanoyyliä, alempialkaanisulfonyy-
10 lillä tai alempialkoksikarbonyyliä substituoitu typpi,
rikki tai yhteen tai kahteen happiatomiin liittynyt rik-
ki,
 X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,
 R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai
15 alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne
ovat sitoutuneet, sykloalkylideenitähdettä,
 R_4 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli tai alempial-
koksikarbonyyli,
 R_5 tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyyliä tai alempi-
20 alkoksikarbonyyliä,
 R_6 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä,
alempialkynyyliä, sykloalkyyliä, sykloalkyyलिएmpial-
kyyliä, aryyलिएmpialkyyliä tai heteroaryyलिएmpialkyy-
liä, jossa on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, ja
25 R_7 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai
 R_6 ja R_7 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitou-
tuneet, tarkoittavat sykloalkylideenitähdettä, ja
 R_8 tarkoittaa alempialkyyliä, alempialkoksiaalempialkyyliä,
aminoalempialkyyliä, N-alempialkyyliaminoalempialkyyliä,
30 N,N-dialempialkyyliaminoalempialkyyliä, N,N-alempial-
keeniaminoalempialkyyliä, N,N-(atsa-alempialkeeniamino)-
alempialkyyliä, N,N-(oksa-alempialkeeniamino)alempialkyy-
liä, N,N-(tia-alempialkeeniamino)alempialkyyliä, karbamo-
yyलिएmpialkyyliä, N-alempialkyylikarbamoyyलिएmpial-
35 kyyliä, N,N-dialempialkyylikarbamoyyलिएmpialkyyliä,
syanoalempialkyyliä tai heteroaryyलिएmpialkyyliä, jossa
on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, joka sisältää

rengastyyppiatomin ja joka voi sisältää yhden toisen rengasheteroatomin, joka on happi, rikki tai typpi, ja niiden suolat.

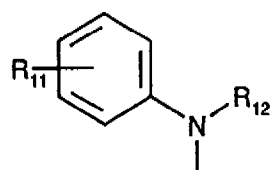
- 5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, jossa
- R_1 tarkoittaa substituoimatonta tai fenyyli- tai naftyyliolosassa C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylillä, karbamoyyli- C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_4 -alkanoyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkalyylillä, halogeenilla ja/tai mahdollisesti N-oksidoidulla pyridyyllillä mono- tai disubstituoitua anilinoa, naftyyliaminoa, N-fenyyli-N-(C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyli)aminoa tai N-fenyyli-N-(fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli)-aminoa tai kulloinkin
- 10 substituoimatonta tai C_1 - C_4 -alkyyylillä, hydroksi- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_3 - C_5 -alkenyylionioksi- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyylillä, C_1 - C_4 -alkoksi-imino- C_1 - C_4 -alkyyylillä, karboksilla, C_1 - C_7 -alkoksikarbonyylillä, syanolla, karbamoyylillä, N- C_1 - C_7 -alkyylikarbamoyylillä, N,N-di- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyylillä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyylillä, N-karboksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyylillä, morfolinikarbonyylillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_7 -alkanoyylioksilla, bentsoyylionksilla, C_1 - C_4 -alkanoyyliaminolla, C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyliaminolla, 3- - 3- - 6-jäsenisellä sykloalkyylikarbonyyliaminolla, N- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliaminolla, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliaminolla, tai 5- tai 6-jäsenisellä N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminolla tai N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)aminolla, C_1 - C_7 -alkanoyylillä, oksolla, nitrolla, C_1 - C_4 -alkaanisulfonyylillä ja/tai halogeenilla mono-, di- tai trisubstituoitua pyrrolidinoa, piperidinoa, piperatsinoa, morfolinoa tai tiomorfolinoa, indolin-1-yyliä, isoindolin-2-yyliä, 2,3-
- 15 dihydrobentsimidatsol-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydrokinol-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydroisokinol-2-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-bentsdiatsin-1-yyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-

- bentsdiatsin-1-yyliä, 3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyliä, mahdollisesti S,S-dioksidoitua 3,4-dihydro-2H-1,3-bentstiatsin-1-yyliä, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyliä, 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yyliä, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bents-[6,7b]atsepin-1-yyliä tai 5,6-dihydrofenantridin-5-yyliä, X tarkoittaa karbonyyliryhmää,
- R₂ ja R₃ tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C₁-C₄-alkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, ne tarkoittavat 3-8-jäsenistä sykloalkyli-deeniä,
- R₄ tarkoittaa vetyä tai C₁-C₄-alkanoyyliä,
- R₅ tarkoittaa hydroksia,
- R₆ tarkoittaa vetyä, C₁-C₄-alkyyliä, 3-8-jäsenistä sykloalkyyliä tai fenyyli-C₁-C₄-alkyyliä ja
- R₇ tarkoittaa vetyä tai R₆ ja R₇ yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tarkoittavat 3-8-jäsenistä sykloalkylideeniä, ja
- R₈ tarkoittaa C₁-C₇-alkyyliä, C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyliä, amino-C₁-C₄-alkyyliä, N-C₁-C₄-alkyyliamino-C₁-C₄-alkyyliä, N,N-di-C₁-C₄-alkyyliamino-C₁-C₄-alkyyliä, 5- tai 6-jäsenistä N,N-alempialkeeniamino-C₁-C₄-alkyyliä tai N,N-(atsa)-, N,N-(oksa)- tai N,N-(tia)alempialkeeniamino-C₁-C₄-alkyyliä, karbamoyyli-C₁-C₄-alkyyliä, N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliä, N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliä, syano-C₁-C₄-alkyyliä tai pyridyyli-C₁-C₄-alkyyliä,
- ja niiden suolat, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, jossa R₁ tarkoittaa kaavan Ia tai Ib mukaista ryhmää



(la)

tai



(lb),

joissa

A tarkoittaa suoraa sidosta, metyleeniä, eteeniä, iminoä, oksia tai tioa,

- 10 R_9 tarkoittaa C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_3 - C_5 -alkenyylioksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkyyli-imino- C_1 - C_4 -alkyyliä, fenyylä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, syanoa, karbamoyyliä, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkoksia, C_1 - C_7 -alkanoyylioksia, bentsooylioksi, N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliaminoä, C_1 - C_4 -alkanoyyliaminoä, C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyliaminoä, 3- - 3- - 6-jäsenistä sykloalkyylikarbonyyliaminoä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkanoyyliaminoä tai 5- tai 6-jäsenistä N,N-(1-oksoalempialkeeni)aminoä tai N,N-(1-okso-2-oksa-alempialkeeni)aminoä tai N- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyliaminoä,

R_{10} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyliä,

R_{11} on vety tai halogeeni,

- 25 R_{12} tarkoittaa C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä,

X tarkoittaa karbonyyliryhmää,

R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, ne tarkoittavat 3-8-jäsenistä sykloalkyli-deeniä,

- 30 R_4 tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_4 -alkanoyyliä,

R_5 tarkoittaa hydroksia,

R_6 tarkoittaa vetyä, C_1 - C_4 -alkyyliä, 3-8-jäsenistä sykloalkyyliä tai fenyylä- C_1 - C_4 -alkyyliä,

- 35 R_7 tarkoittaa vetyä ja

R_8 tarkoittaa C_1 - C_7 -alkyyliä, C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, amino- C_1 - C_4 -alkyyliä, N- C_1 - C_4 -alkyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä,

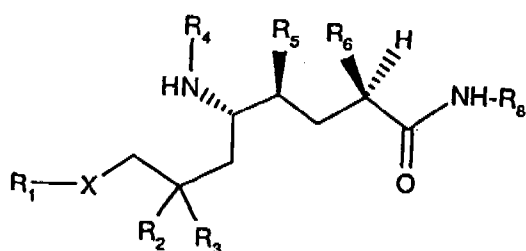
N,N -di- C_1 - C_4 -alkyyliamino- C_1 - C_4 -alkyyliä, 5- tai 6-jäsenistä N,N -alempialkeeniamino- C_1 - C_4 -alkyyliä tai N,N -(atsa)-, N,N -(oksa)- tai N,N -(tia)alempialkeeniamino- C_1 - C_4 -alkyyliä tai pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä,

5 ja niiden suolat, erityisesti niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava Ic

10

15



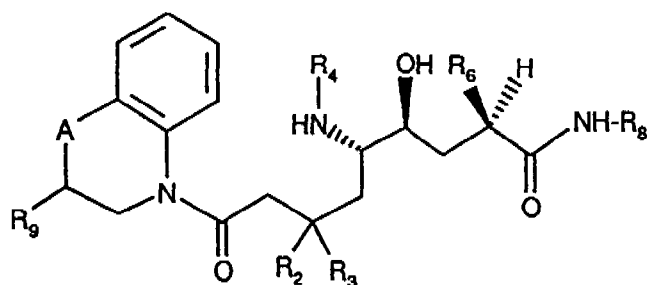
(Ic),

jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} ja R_{12} tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksissa 1-4, ja
20 niiden suolat.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joilla on kaava Id,

25

30



(Id),

jossa

35 A tarkoittaa suoraa metyleeniä, oksia tai tioa,
 R_2 ja R_3 tarkoittavat C_1 - C_4 -alkyyliä,
 R_4 tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_4 -alkanyyliä,

R₆ tarkoittaa C₁-C₄-alkyyliä tai fenyyli-C₁-C₄-alkyyliä,
 R₈ tarkoittaa C₁-C₇-alkyyliä,
 R₉ tarkoittaa C₁-C₄-alkoksikarbonyyliaminoa, C₁-C₄-alkoksi-
 C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyliä, C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyliä
 5 tai N-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyliä,
 ja niiden suolat.

7. 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaani-
 dikarboksylihappo-1(N-butyyl)amidi-7-[N-(4-brominaft-1-
 10 tyyli)]amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(5,6-di-
 hydrofenantridinokarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)-
 amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(1,2,3,4-
 15 tetrahydroisokinolin-2-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-
 butyyl)amidi;
 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
 karboksylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-(formyyli-
 aminometyyli)fenyyli]]amidi;
 20 4(S)-formyyliamino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyylihep-
 taanidikarboksylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-(N-fenyyli)-
 amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli)-oktaani-
 25 happo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
 3(S)-etoksikarbonyylipiperidin-1-yylikarbonyyli)-oktaani-
 happo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-9-(1,2,3,4-
 30 tetrahydrokinolin-1-yyli)nonaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
 karboksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
 35 etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli-
 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai 3(S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-dimetyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4 bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-butyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-morfolinokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

35 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-buty yli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
asetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-
oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
glysinyylikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbo-
nyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
isopropoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(6-bromi-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihap-
15 po(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[6-bromi-
3(R,S)-etoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metoksi-
20 karbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbo-
nyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3,3-bis-
(metoksikarbonyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikar-
bonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyy-
li-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
tiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyy-
li-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
30 oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-tert.-butoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-
isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyy-
li-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-
oktaanihappo(N-butyli)amidi;

35 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-

bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)-
amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyy-
li-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaa-
5 nihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyy-
li-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaa-
niahappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R,S)-isopropyyli-7,7-dimetyy-
10 li-8-[2(R,S)-karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-
4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

15 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyy-
li]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyyliahappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-(3-pyridyy-
20 li)fenyyli]]amidi;

4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyyliahappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-(N-oksido-3-
pyridyyli)fenyyli]]amidi;

5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
25 [2(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiat-
sin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(S,S-di-
okso-3,4-dihydro-1H-2,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli)-
oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

30 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(7-nitro-
1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihap-
po(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
etoksikarbonyyli-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
35 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

- 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
etoksikarbonyyli-2(R,S)-metyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
5 metyyliisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbo-
nyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-metyy-
lisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyy-
li]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyyli-
15 metoksifenyyli)]amidi;
4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyyli-
metoksi-4-metoksifenyyli)]amidi;
4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
20 karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-(2-karbamoyyli-
metoksi-5-metoksifenyyli)]amidi;
4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-karbamoyyli-
metoksi-4-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidi;
25 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-
karboksyylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-[N-[2-karbamoyyli-
metoksi-5-(metoksikarbonyyli)fenyyli]]amidi;
5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokino-
30 lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metoksimeetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyy-
li]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-
35 [2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
oksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-(3-asetyyli-2,3-dihydro-1H-bentsimidatsol-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylisulfonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyylikarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[4-asetyyli-3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoksalin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

20 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7(S)-dimetyyli-8-[2(R,S)-etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyli)amidi;

35 5(S)-amino-2(R)-bentsyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahyd-

- rokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-2(R)-butylyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetylyli-8-
 [3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahyd-
 rokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3(R,S)-
 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-
 (N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3-etoksi-
 karbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinatsolin-1-yylikarbonyy-
 10 li]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3(R,S)-
 fenyylikarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[2(R,S)-
 15 syano-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-
 oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-tert.-butyoksikarbonyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),-
 7,7-trimetylyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-
 2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-
 20 butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3(R,S)-
 metoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yy-
 likarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7(R)-dimetylyli-8-[2(R,S)-
 25 etoksikarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli-
 karbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3(R,S)-
 metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
 taanihappo(N-butylyli)amidi;
 30 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[2(R,S)-
 metoksimeetylyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikar-
 bonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetylyli-8-[3(R)-tai
 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
 35 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butylyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai
3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
allyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
propyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
metoksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-
15 1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl-
li)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-
1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl-
20 li)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R,S)-metyyliaminokarbo-
nyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]-
syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
N,N-dimetyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[2(R,S)-etyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
tiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

30 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
metoksietyyliaminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bents-
tiatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-
8-[3(R,S)-metoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
35 yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai
3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaani-
happo(N-butyyl)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai
3(S)-etoksikarbonyyli-indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaani-
happo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai
3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)-tai
3(S)-metyyliaminokarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-ok-
15 taanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metoksikarbonyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

20 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
allyyliaminokarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metoksikarbonyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-
1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

25 4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-5(S)-metaanisulfonyyliami-
no-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metyyliaminokarbonyy-
li-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yylikarbonyyli]-
oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
30 N,N-dimetyyliaminometyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
metoksi-iminometyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
karbamoyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikar-
bonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
5 3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
3(S)-etoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai
3(S)-propyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
15 lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R,S)-
(dioksolan-2-yyli)-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2,2,7,7-tetrametyyli-8-[3(R)-
20 tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
(2-okso-oksatsolidin-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metoksimetoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
allyylioksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikar-
30 bonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
metoksietoksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yyli-
karbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-
35 (2-oksopyrrolidin-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-
yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyli)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[2(R)- tai 2(S)-metyyli-aminokarbonyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentstiatsin-4-yyli-karbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihap-po(N-butyyl)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metoksi-karbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-6-[1-[3(R)- tai 3(S)-metoksi-karbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyylimetyyli]syklopropyyli]-2(R)-metyyliheksaanihappo(N-butyyl)amidi;

15 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-propyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

20 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3etyyl(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksimetyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-syklopropyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

30 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-allyylioksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidi-karboksyyliahppo-1-(N-butyyl)amidi-7-(N-fenyyli-N-fenetyyli)amidi;

5 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metyyliaminokarbonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi);

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

10 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksimetyylioksimetyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(metyyliaminokarbonyyli)indolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-formyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

20 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-etyylikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-pentyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksietyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(S)-asetamido-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

35 5(S)-amino-2(R)-etyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;

5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*)-(2-metyyli)propyyli-7,7-di-metyyli-8-[3(*R*)- tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

5 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*)-(2-metyyli)propyyli-7,7-di-metyyli-8-[3(*R*)- tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

10 5(*S*)-amino-2(*R*)-bentsyyli-4(*S*)-hydroksi-7,7-dimetyyli-8-[3(*R*)- tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

15 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*S*)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(*R*)- tai 2(*S*)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2*H*-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-metoksiisopropyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

20 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-metoksikarbonyyliamino-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-bents-[6,7-*b*]atsepin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

25 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R,S*)-metoksikarbonyyli-(*N*-metyyli)amino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

5(*S*)-formyyliamino-4(*S*)-hydroksi-2(*S*)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(*R*)- tai 2(*S*)-metoksimetoksimetyyli-3,4-dihydro-2*H*-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

30 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*S*)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[3(*R*)- tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

35 5(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[2(*R,S*)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2*H*-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(*N*-butyyli)amidi;

- 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksietyyli-3,4-dihydro-2H-1,4-bentsoksatsin-4-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3-butyyl-
 5 li-2,3-dihydro-4(H)-kinatsolinon-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-(2-karbamoyyli)etyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 10 5(S)-formyyliamino-4(S)-hydroksi-2(S)-isopropyyli-7,7-dimetyyli-8-[2(R)- tai 2(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-2(R)-but-2-enyyli-4(S)-hydroksi-7,7-dimetyyli-
 15 8-[3(R)- tai 3(S)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R),7,7-trimetyyli-8-[3(R,S)-metoksikarbonyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 20 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-(N-naft-1-yyli)amidi;
 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R)7,7-trimetyyli-8-(1,2,3,4-tetrahydrokinolin-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 25 5(S)-amino-4(S)-hydroksi-2(R)7,7-trimetyyli-8-(2,3-dihydroindol-1-yylikarbonyyli)-oktaanihappo(N-butyyl)amidi;
 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-(N-fenyyli)amidi
 30 tai
 4(S)-amino-3(S)-hydroksi-1(R),6,6-trimetyyliheptaanidikarboksylihappo-1-(N-butyyl)amidi-7-{N-[2-(metoksikarbonyyliaminometyyli)fenyyli]}amidi tai
 35 kulloinkin yhdisteen suola.

8. 15(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R*)-
tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yy-
lietyyli)amidi;

5 15(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R*)-
tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-[2-(1-asetyyli)-
piperidin-4-yyli)-etyyli]amidi;

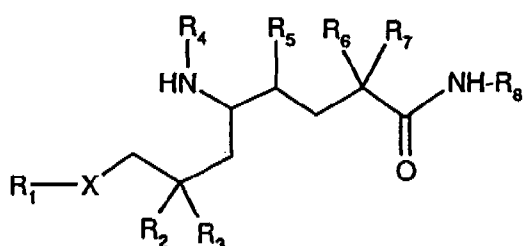
10 15(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R*)-
tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-morfolin-4-yyli-
2-oksoetyyli)amidi tai

15 15(*S*)-amino-4(*S*)-hydroksi-2(*R*),7,7-trimetyyli-8-[3(*R*)-
tai 3(*S*)-metoksikarbonyyliamino-1,2,3,4-tetrahydrokino-
lin-1-yylikarbonyyli]-oktaanihappo-N-(2-karbamoyyli-2-
metyylipropyli)amidi tai kulloin yhdisteen suola.

9. Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät tavan-
omaisten farmaseuttisten apuaineiden lisäksi farmaseutti-
20 sena aktiivinaineena jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukai-
sen yhdisteen vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti
käyttökelpoisessa suolamuodossa.

10. Menetelmä yhdisteiden, joilla on kaava I

25



(I).

30

jossa

35 R_1 tarkoittaa aryyliaminoa, N-aryyli-N-(alempialkoksi-
alempialkyyli)-aminoa, N-aryyli-N-aryyllialempialkyyliami-
noa tai rengastyyppiä atomien välityksellä sitoutuvaa hete-
rosyklyyliä,

X tarkoittaa karbonyyli- tai metyleeniryhmää,

R_2 ja R_3 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä tai yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, sykloalkylideenitähdettä,

5 R_4 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli tai alempialkoksikarbonyyli,

R_5 tarkoittaa hydroksia, alempialkanoyylioksia tai alempialkoksikarbonyylioksia,

10 R_6 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyliä, sykloalkyyliä, sykloalkyylialempialkyyliä, aryylialempialkyyliä tai heteroaryylialempialkyyliä, jossa on 5-7 rengasatomia heteroaryylirenkaassa, ja

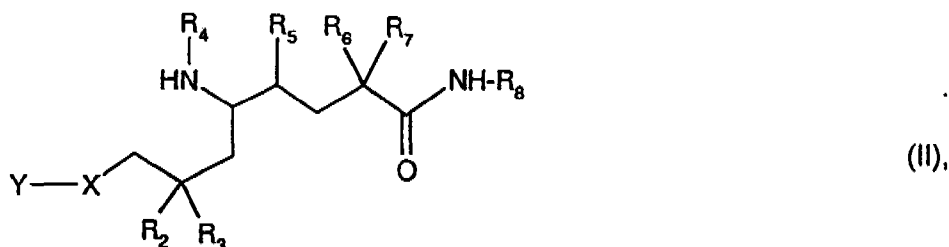
R_7 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai

15 R_6 ja R_7 yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, tarkoittavat sykloalkylideenitähdettä, ja

R_8 tarkoittaa alifaattista, sykloalifaattis-alifaattista tai heteroaryyialifaattista tähdettä,

ja niiden suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

20 a) yhdiste, joka kaava II on

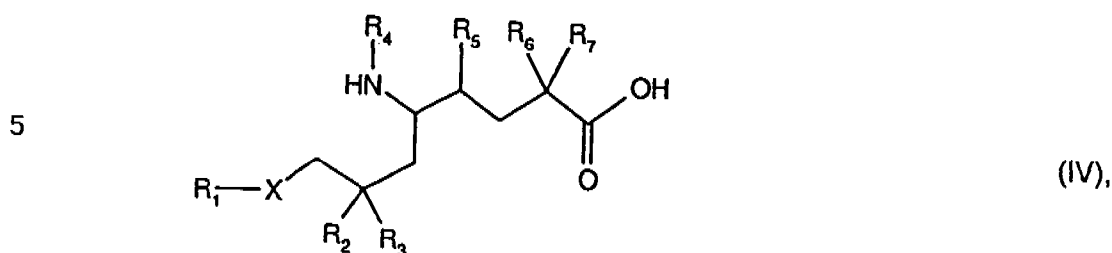


25 jossa Y tarkoittaa vapaata tai reaktiokyistä, funktionaalisesti muunnettua hydroksia ja X, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola kondensoidaan kaavan R_1-H (III) mukaisen yhdisteen, jossa R_1

30 tarkoittaa samaa kuin edellä, kanssa amiini- tai amidisidoksen muodostuessa, jolloin reaktiokomponenteissa esiintyvät vapaat funktionaaliset ryhmät, lukuun ottamatta reaktioon osallistuvia ryhmiä, ovat suojatussa muodossa

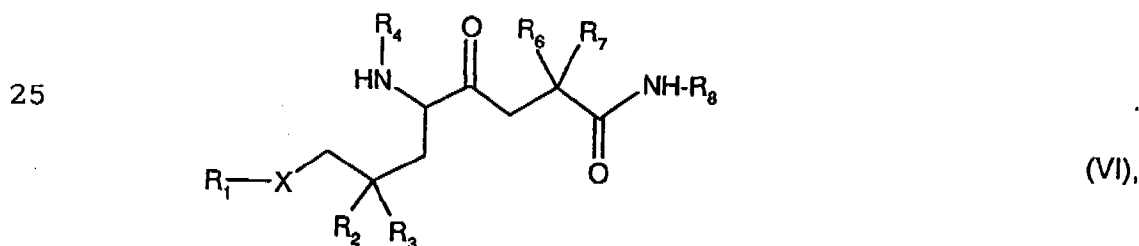
35 ja esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois, tai

b) karboksyylihappona, jonka kaava IV on



jossa R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa
 10 kuin edellä, tai sen suola tai sen reaktiokykyinen happo-
 johdannainen kondensoidaan kaavan $H-N(H)-R_8$ (V) mukaisen
 yhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdannaisen, jossa on
 reaktiokykyinen aminoryhmä, kanssa, jossa kaavassa R_8 tar-
 koittaa samaa kuin edellä, amidisidoksen muodostuessa,
 15 jolloin reaktiokomponenteissa esiintyvät vapaat funk-
 tionaaliset ryhmät, lukuun ottamatta reaktioon osallistuvia
 ryhmiä, ovat suojatussa muodossa ja esiintyvät suojaryh-
 mät lohkaistaan pois, tai

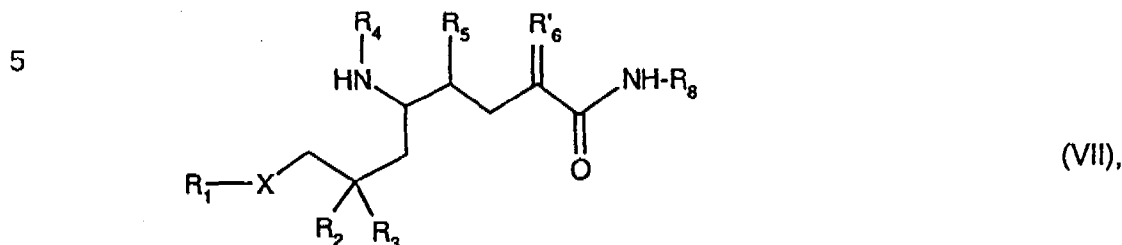
20 c) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_5 tarkoittaa hyd-
 roksia ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin
 edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaava VI on



jossa R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa
 30 kuin edellä ja vapaat funktionaaliset ryhmät, lukuun ot-
 tamatta reaktioon osallistuvaa ketoryhmää, ovat suoja-
 tussa muodossa, tai sen suolassa ketoryhmä pelkistetään
 hydroksimetyleeniksi ja mahdollisesti esiintyvät suoja-
 ryhmät lohkaistaan pois tai

35 d) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_6 tarkoittaa al-
 kyyliä, aryylialkyyliä tai heteroaralkyyliä, erityisesti

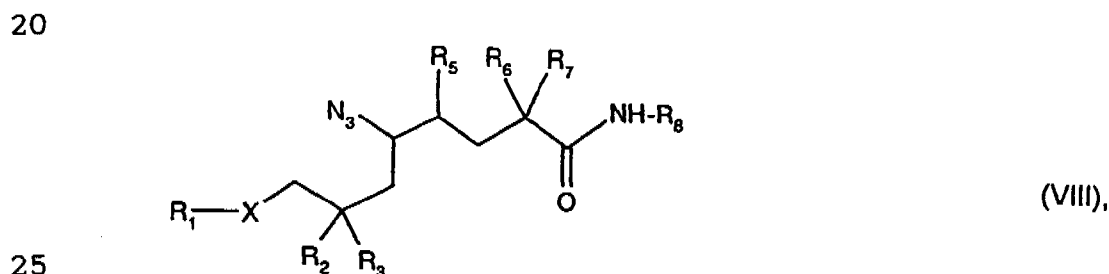
metyyliä, ja R_7 tarkoittaa vetyä ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaava VII on



10 jossa R'_6 tarkoittaa alkylideeniä, aryylialkylideeniä tai heteroaralkylideeniä, erityisesti metyleeniä, ja R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin vapaat funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, tai sen suolassa ryhmä R'_6 pelkistetään halutuksi ryhmäksi R_6 , tai

15

e) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_4 tarkoittaa vetyä ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi yhdisteessä, jonka kaavan VIII on



jossa substituentit R_1 , X , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä ja vapaat funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, tai sen suolassa atsidoryhmä pelkistetään aminoksi ja esiintyvät suojaryhmät lohkaistaan pois,

30 ja kulloinkin haluttaessa jonkin edellä mainitun menetelmän a) - e) mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää ainakin yhden suolaa muodostavan ryhmän, muutetaan suolakseen tai saatavissa oleva suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai mahdollisesti saatavissa oleva isomeeriseos erotetaan ja/tai keksinnön mukainen, kaavan I mukainen yhdiste muutetaan

35

toiseksi keksinnön mukaiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.